



# Mündliche Anhörung

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

**hier: Niraparib/Abirateronacetat (D-998)**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 25. März 2024  
von 14:21 Uhr bis 15:17 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Sindern

Herr Böhm

Frau Dr. Heymann

Frau Wortmann

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutschen Gesellschaft für Urologie (DGU)**:

Herr Prof. Dr. Grimm

Angemeldete Teilnehmende der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**:

Herr Prof. Dr. Ludwig

Herr Prof. Dr. Wiedemann

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

Frau Böhme

Frau Dr. Pfadenhauer

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA**:

Herr Dr. Bluhmki

Frau Dr. Bühler

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

Frau Dr. Hahmann

Herr Dr. Menzler

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH**:

Frau Merens

Frau von Salisch

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

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 14:21 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir sind sechs Minuten zu spät, weil die vorige Anhörung etwas länger gedauert hat, entschuldigen Sie. Jetzt sprechen wir über Niraparib/Abirateronacetat als Fixkombination, angewendet mit Prednison oder Prednisolon zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom und BRCA1/2-Mutationen in der Keimbahn und/oder somatisch, bei denen eine Chemotherapie nicht klinisch indiziert ist. Wir haben hier einen Markteintritt, der nach § 35a bewertet wird. Basis sind das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die sich darauf beziehende Bewertung des IQWiG vom 9. Februar diesen Jahres, zu der Stellungnahmen abgegeben haben: zum einen der pharmazeutische Unternehmer Janssen-Cilag, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, es gibt eine gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und der Deutschen Gesellschaft für Urologie, eine von AstraZeneca, Bristol-Myers Squibb, MSD Sharp & Dohme, Pfizer Pharma und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir auch heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Janssen-Cilag müssten anwesend sein: Herr Sindern, Herr Böhm, Frau Heymann und Frau Wortmann, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wörmann, für die Deutsche Gesellschaft für Urologie Herr Professor Dr. Grimm, für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Herr Professor Dr. Ludwig und Herr Professor Dr. Wiedemann, für Pfizer Pharma Frau Böhme und Frau Dr. Pfadenhauer, für Bristol-Myers Squibb Herr Dr. Bluhmki und Frau Dr. Bühler, für MSD Sharp & Dohme Frau Hahmann und Herr Menzler, für AstraZeneca Frau Merens und Frau von Salisch sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist sonst noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. – Herr Sindern, bitte.

**Herr Sindern (Janssen-Cilag):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Möglichkeit zu einleitenden Worten. Bevor ich die aus unserer Sicht heute wichtigsten Punkte zusammenfasse, stelle ich uns kurz vor: Frau Dr. Romy Heymann und Frau Joelin Wortmann haben das Nutzendossier geschrieben. Herr Dr. Jürgen Böhm aus der Abteilung Medizin ist heute für alle medizinischen Fragen zuständig. Mein Name ist Jörn Sindern, ich leite die für die Nutzenbewertung zuständige Abteilung.

Neue Wirkstoffe wie die neuen hormonellen Therapien haben die Therapielandschaft des Prostatakarzinoms in den letzten zehn Jahren stark verändert. Patienten, die sich bereits im Stadium des metastasierten und kastrationsresistenten Prostatakarzinoms und damit einem fortgeschrittenen palliativen Krankheitsstadium befinden, haben dadurch heute eine längere Lebenserwartung und bessere Lebensqualität. Aber das gilt nicht für alle Patienten mit einem mCRPC in gleicher Weise. Wenn zusätzlich onkogene Treiber Mutationen auftreten, ist das Ansprechen deutlich schlechter, und die Überlebensprognose sinkt.

Niraparib ist ein PARP-Inhibitor, der gezielt bei Patienten mit BRCA1- oder BRCA2-Mutationen, die zu den häufigsten Treiber Mutationen gehören, wirken kann. Dabei wird Niraparib in Kombination mit Abirateron gegeben, sodass zwei sich ergänzende Wirkansätze zum Einsatz kommen. Die Studie MAGNITUDE vergleicht randomisiert und doppelblind die Kombination aus Niraparib und Abirateron gegen Abirateron. In der Studie zeigt sich für die

Zielpopulation ein signifikanter Überlebensvorteil mit einem Hazard Ratio von 0,62. In der Subgruppe der Patienten, die zuvor noch keine Chemotherapie erhalten haben, reduziert sich das Risiko zu versterben mit einem Hazard Ratio von 0,46 sogar um die Hälfte.

Diesen deutlichen Überlebensvorteil sieht auch das IQWiG in seinem Bericht. In diesem Bericht hat das IQWiG insbesondere Fragen zur Operationalisierung in der Studie MAGNITUDE gestellt. Wir hoffen, dass wir mit der schriftlichen Stellungnahme die offenen Punkte weitgehend klären konnten. Die meisten Fragen des IQWiG und die aus unserer Sicht heute wichtigsten Fragen betreffen den Endpunkt symptomatische Progression, worauf ich im Folgenden eingehen möchte:

Wir haben die Endpunktdefinition für die Studie MAGNITUDE unter Berücksichtigung der Nutzenbewertung von Apalutamid im Indikationsgebiet des Prostatakarzinoms weiterentwickelt, um die symptomatische Progression umfangreich und differenziert zu erfassen. Der Endpunkt setzt sich aus fünf Komponenten zusammen und besitzt damit zwei mehr als zuvor. In vier der fünf Komponenten werden die Progressionsereignisse über eine notwendige Intervention erfasst. Das heißt, in diesen Komponenten geht ein Ereignis nur dann in die Auswertung ein, wenn die Schwere des Ereignisses eine therapeutische Konsequenz erfordert.

Über diese Operationalisierung werden skeletale Ereignisse wie pathologisch-symptomatische Frakturen, Knochenschmerzen in Rücken und Extremitäten sowie Krebschmerzen aufgrund von Metastasen in Organen wie der Leber oder durch das Wachstum des Primärtumors erfasst. Durch die Verknüpfung von Symptomen und Interventionen wird sichergestellt, dass alle in die Auswertung eingehenden Ereignisse von hinreichender Schwere sind. Das heißt, es gibt eine Relevanzschwelle für die Erfassung. Progressionsereignisse, die keine therapeutische Konsequenz nach sich ziehen, wurden in der Komponente krebssymptomatische Ereignisse dokumentiert. Das IQWiG hat die Patientenrelevanz einzelner Morbiditätsereignisse in dieser Komponente hinterfragt. Dazu haben wir mit der schriftlichen Stellungnahme eine Sensitivitätsanalyse nachgereicht, die zeigt, dass die Auswertung des Endpunktes unter ausschließlicher Berücksichtigung von pathologisch-symptomatischen Frakturen und Rückenmarkskompressionen, bei denen die Patientenrelevanz nicht infrage steht, zum selben Ergebnis kommt.

Daher denken wir, dass auch diese Komponente als Teil des Endpunktes symptomatische Progression für die Nutzenbewertung geeignet ist. Aus unserer Sicht kann der Endpunkt symptomatische Progression, wie er operationalisiert und erhoben wurde, für die Ableitung des Zusatznetzes herangezogen werden. Die Vorteile in diesem Endpunkt sind konsistent zu den anderen Endpunkten in der Morbidität und Lebensqualität. Die Kombination mit Niraparib reduziert das Risiko der symptomatischen Progression um mehr als die Hälfte.

Wie wir in der schriftlichen Stellungnahme begründet haben, ist die Aussagesicherheit der Studie hoch. Der Zusatznutzen im Gesamtüberleben sowie in der Morbidität durch den Endpunkt symptomatische Progression ist aus unserer Sicht beträchtlich. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Sindern, für diese Einführung. Ich frage einmal: Gibt es dazu direkt Fragen von den Bänken oder von der Patientenvertretung? – Dann beginne ich einmal und frage die Kliniker: Im Rahmen der Nutzenbewertung haben wir gesehen, dass im Endpunkt Gesamtüberleben nur für Patienten, die keine vorherige Therapie des mCRPC sowie keine vorherige taxanhaltige Chemotherapie erhalten haben, ein statistisch signifikanter Vorteil festgestellt werden konnte. Patienten mit einer taxanhaltigen Chemotherapie haben keinen Unterschied gezeigt. Wie beurteilen Sie diese Effektmodifikation in Bezug auf den klinischen Versorgungskontext? Gibt es dafür eine Rationale? Wer möchte? – Herr Wöhrmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich kann vorsichtig anfangen. Grundsätzlich reden wir bei den PARP-Inhibitoren über vier Studien. Wir haben inzwischen vier Studien, bei denen PARP-

Inhibitoren in dieser Indikation des mCRPC getestet wurde. Olaparib haben Sie hier schon diskutiert. Jetzt sind wir bei Niraparib. Das Nächste, das mit der Zulassung ansteht, ist Talazoparib. Das wird in Kombination mit Enzalutamid eingesetzt. Die vierte Präparation, die wir haben, ist Rucaparib. Das ist als Monotherapie in der TRITON-3-Studie getestet worden. Das heißt, wir haben zum einen eine gewisse Plausibilität, dass insgesamt etwas dahinter ist, weil die Effekte alle in derselben Richtung sind. Die Diskussion, die wir fachlich diskutieren, ist zum einen: Ist es sinnvoll, das in Kombination einzusetzen? Wir haben dasselbe schon mit Ihnen bei Olaparib plus Abirateron diskutiert. Hier gibt es eine Fixkombination. Bei Rucaparib wird es später als Monotherapie eingesetzt werden. Das ist der erste Punkt.

Der zweite Punkt ist: Wir reden grundsätzlich über drei Patientenpopulationen in diesen Studien. Wir reden zum einen über die Gruppe der Patienten, die BRCA1/2-Mutationen haben. Das ist das, was wir hier haben und worauf sich die Zulassungen jetzt fokussiert haben. Wir haben eine zweite Gruppe, die in die meisten der Zulassungsstudien eingeschlossen wurde. Das sind die, die insgesamt einen Defekt der homologen DNS-Rekombination haben, sogenannte HRR-Patienten. Da sind bis zu zehn andere genetische Veränderungen gefunden worden. Herr Sindern hat das, glaube ich, ein wenig cursorisch dargestellt. Es ist eine genetische Aberration. Wir können ziemlich genau definieren, um welche es hier prädiktiv für die Therapiesteuerung geht. Es gibt durchaus Diskussionen, ob man die alle in einen Topf werfen darf. Insofern ist es, glaube ich, sinnvoll, hier wirklich über die BRCA1- und BRCA2-Populationen zu reden.

Wir haben uns die Daten mit der Taxanvorbehandlung angeschaut, nach denen Sie gerade gefragt haben. Ich persönlich weiß keine Rationale. Wir hatten das Problem, dass nur 55 Patienten in diese Untergruppe gefallen sind. Das ist interessant, aber statistisch schwierig. Es ist zwar vordefiniert gewesen, deshalb ist die Subgruppe als Interaktion getestet worden, aber es gibt keine eigenen Daten, die mir aus anderen Studien bekannt sind. Deshalb waren wir zurückhaltend, hier eine eigene Subgruppe zu identifizieren. Es ist beobachtungswürdig. Man muss es prospektiv anschauen. Aber hier eine Gruppe zu identifizieren, bei der uns nicht klar ist, welche Rationale es gibt, ist uns schwergefallen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. Herr Grimm hat gerade geschrieben, er hätte die Frage nicht mitbekommen. Ich habe gefragt: Wir sehen, dass es bei den taxanvorbehandelten Patienten keine statistische Signifikanz gibt. Da ist die Frage: Gibt es dafür eine Rationale? Herr Wörmann hat es nach der Herleitung gerade damit beantwortet, dass es schwer zu plausibilisieren wäre, weil Sie das in den Chat geschrieben haben, Herr Professor Grimm. Haben Sie dazu noch eine Anmerkung zu machen, Herr Grimm?

**Herr Prof. Dr. Grimm (DGU):** Ich habe auch keine Rationale.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, dann haben wir alle keine Rationale. – Herr Sievers, GKV-SV, bitte.

**Herr Sievers:** Guten Tag! Ich habe eine Frage bezüglich der Patienten mit einer Taxanvorbehandlung. Der pharmazeutische Unternehmer macht für die Nutzenbewertung einen Zuschnitt der Studienpopulation der MAGNITUDE-Studie und schließt unter anderem alle Patienten ein, die im hormonsensitiven Stadium eine Chemotherapie erhalten haben, unabhängig von Symptomatik oder Krankheitslast. Die Indikation, über die wir hier sprechen, umfasst aber nur Patienten, bei denen eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist. Unsere Frage ist dahin gehend, ob der Schluss des pharmazeutischen Unternehmers korrekt ist, dass bei allen Patienten mit vorangegangener Chemotherapie im hormonsensitiven Stadium eine Chemotherapie im kastrationsresistenten Stadium nicht mehr klinisch indiziert ist. Aus unserer Sicht wäre hier Cabazitaxel eine zugelassene und evidenzbasierte Therapieoption, sodass dieser Zuschnitt eindeutig zu grob ist. Können Sie das noch einmal einordnen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. Wer möchte von den Klinikern? – Herr Professor Wiedemann, bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Wiedemann (AkdÄ):** Es ist sehr komplex, was Herr Wörmann ausgeführt hat. Ich will es etwas einfacher machen. Die Kombination eines PARP-Inhibitors zur DNA-Reparaturhemmung und einem Biosynthese-Inhibitor zu kombinieren plus ein Glucocorticoid ist, wenn man sequenziell vorgeht, beim metastasierten Prostatakarzinom in der Resistenz des Androgenentzugs sehr sinnvoll. Das kann man nicht immer. Aber wenn man die Patienten sequenziell nacheinander behandelt, wie man es eigentlich soll, ohne gleich ein Zytostatikum, Docetaxel, zu geben, dann scheint sich das zu lohnen. „Scheint“ deshalb, weil wir nicht sicher sind, ob alle Patienten keine Indikation für eine Chemotherapie hatten. Deshalb kann das nur ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen sein.

Bei den Patienten, die vorher mit einem Zytostatikum, mit Docetaxel behandelt wurden, lohnt sich hingegen die Fixtherapie nicht. Diese kluge Kombination, die DNA-Reparatur und die Biosynthese von Androgenen zu unterdrücken plus ein Glucocorticoid, lohnt sich dann, wenn Patienten, die kaum Symptome, entweder keine oder milde, und keine Indikation für eine Chemotherapie haben, die Fixkombination bekommen. Das kann man, glaube ich, aus diesen Daten entnehmen und deshalb ist es wertvoll.

Es gibt andere Teilnehmer in unserer Arbeitsgruppe in der Arzneimittelkommission, die glauben, dass diese Daten nicht relevant sind. Das meinen sie deshalb, weil viele dieser Patienten in der Situation der Resistenz des Androgenentzugs schon moderne Antihormonmittel bekommen haben oder mit Docetaxel vorbehandelt sind. Das kann gut sein, und hier wird Olaparib als Monotherapie empfohlen. Es ist grundsätzlich zu empfehlen, dass die Patienten, die in dieser Situation mit einer Chemotherapie mit Docetaxel vorbehandelt sind, kein Niraparib bekommen sollen, weil das eine beträchtliche Überbehandlung ist, nicht nur in Beziehung der Kosten, sondern auch in Beziehung der unerwünschten Wirkung der Anämie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Wiedemann für die AkdÄ. Jetzt Herr Professor Grimm, dann Frau Wortmann für den pU. Herr Professor Grimm, bitte.

**Herr Prof. Dr. Grimm (DGU):** Ihre Frage, Herr Sievers, dass ich das richtig verstanden habe, war dahingehend, ob die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht hätte erweitert werden müssen, oder?

**Herr Sievers:** Nein, meine Frage war bezüglich des Patientenzuschnitts, der für die Nutzenbewertung vorgenommen wurde. Es gab zwei Kriterien, nach denen der pU die Patientenpopulation aus der Zulassungsstudie zugeschnitten hat. Ein Kriterium war, dass die Patienten in einem früheren Stadium bereits eine Chemotherapie erhalten haben. Diese Patienten hat er alle in die Studienpopulation der Nutzenbewertung eingeschlossen. Aber das Label, über das wir hier reden, sagt, dass eine Chemotherapie klinisch nicht indiziert ist. Kann man wirklich schließen, dass für diese Patienten, die zuvor schon im hormonsensitiven Stadium eine Chemotherapie erhalten haben, nun im kastrationsresistenten keine Chemotherapie mehr indiziert ist, weil da tatsächlich auch das Cabazitaxel noch mit einer Zulassung und Evidenz dahinter existiert, dass man sagen kann, dass für diese Patienten zu einem bestimmten Ausmaß tatsächlich eine Chemotherapie indiziert sein könnte?

**Herr Prof. Dr. Grimm (DGU):** Aber da würden Sie sich außerhalb des Labels befinden, wenn Sie sagen, die sollen jetzt eine Cabazitaxel-Chemotherapie bekommen.

**Herr Sievers:** Genau, das ist die Frage, ob die eigentlich nicht in das Label fallen, ob der Zuschnitt nicht korrekt ist und man wirklich sagen kann, dass für diese Patienten, die in einem früheren Stadium eine Chemotherapie erhalten haben, jetzt im kastrationsresistenten Stadium keine Chemotherapie mehr indiziert sei.

**Herr Prof. Dr. Grimm (DGU):** Dass das per se nicht indiziert sei, weiß ich nicht. Aber man muss sagen, es gibt Daten, die klar belegen oder deutlich zeigen, dass Patienten, die im

mHSPC eine Docetaxel-Chemotherapie bekommen haben, von einer Folgetherapie oder von einer weiteren Chemotherapie nicht so sehr profitieren werden. Die Zulassungsstudie war im mCRPC für das Cabazitaxel, wenn die Patienten das als Zweitlinientherapie im mCRPC bekommen – in der Regel werden Sie damit nicht mehr so viel herausholen, wenn die das im mHSPC bekommen haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Grimm. Jetzt ergänzend Frau Wortmann.

**Frau Wortmann (Janssen-Cilag):** Ich möchte gerne noch einmal den Zuschnitt erklären. Ich glaube, das würde hilfreich sein. Wir haben im Rahmen der Nutzenbewertung gemäß des Anwendungsgebietes nur Patienten berücksichtigt, die nicht für eine Chemotherapie klinisch indiziert sind oder nicht mehr klinisch indiziert sind. Dieser Zuschnitt basiert auf der Definition der EMA unter Berücksichtigung der Leitlinien. Der Zuschnitt wurde im Zulassungsprozess eingereicht und bewertet und ebenfalls in vorherigen Nutzenbewertungen, wie Sie es angesprochen haben, diskutiert. Wir haben in der Stellungnahme noch einmal erklärt, warum wir der Auffassung sind, dass die Patienten nicht mehr für Cabazitaxel geeignet sind. Das basiert auf der Auffassung der EMA. Wir gehen davon aus, dass die das bei der Entscheidung für das Anwendungsgebiet berücksichtigt haben und daher immer noch sagen, dass Patienten, die mit einer vorherigen Chemotherapie behandelt sind, jetzt nicht für eine weitere Chemotherapie direkt als Folgetherapie geeignet sind. Daher haben wir diese Patienten nicht in der Zielpopulation berücksichtigt. Sie wurden auch nicht im relevanten Anwendungsgebiet von Niraparib in der Nutzenbewertung dargestellt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Herr Sievers, nehmen Sie es zur Kenntnis oder haben Sie eine Nachfrage?

**Herr Sievers:** Nein, ich nehme es zur Kenntnis. Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke schön. Dann habe ich jetzt Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Danke. Entschuldigen Sie bitte, dass das so chaotisch war. Eben gab es einige technische Probleme, bei uns gab es wieder Ausfälle. – Ich wollte gerne noch einmal auf die relevante Frage für die Gruppe 1 eingehen, die im metastasierten Stadium noch nicht vorbehandelt wurde, diese Aufteilung nach taxanhaltiger Chemotherapie. Herr Wörmann hat kurz dazu gesagt, er kennt keine Rationale und hat auf die relativ geringe Patientenpopulation von 55 Patienten hingewiesen. Aber ich hätte gerne dazu von den anderen noch etwas gehört. Kennen Sie das? Ich meine, das ist nicht der erste PARP-Inhibitor. Kennen Sie das aus anderen Anwendungsgebieten? Die Frage ist, ob es eine Rolle für das Ansprechen spielt, ob die vorher Taxane bekommen haben oder nicht. Fließt das in irgendeiner Art und Weise in Ihre klinische Entscheidungsfindung ein? Das ist eine Frage dazu, weil es für uns sehr wichtig ist. Das nimmt Bezug auf eine Anmerkung der EMA. Deshalb frage ich noch einmal nach. Herr Wörmann meldet sich. Vielleicht will die AkdÄ dazu auch etwas sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Müller. Herr Wörmann, bitte schön. Herr Grimm hat auch gesagt, ihm sei keine Rationale bekannt. Er darf jetzt auch noch einmal antworten und dann die AkdÄ. Herr Wörmann, bitte schön.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Frau Müller, ich muss es etwas komplizierter machen. In den letzten Jahren hat sich in der Therapie erheblich etwas verändert, unter anderem, dass wir Docetaxel inzwischen frühzeitig bei Hochrisikopatienten einsetzen. Dazu gibt es randomisierte Daten, die eine deutlich verbesserte Überlebenszeit haben, wesentliche Daten aus der randomisierten Studie in Frankreich. Das heißt, die Gruppe derjenigen, die potenziell taxanvorbehandelt sind, ist größer und heterogen. Darunter können heute Patienten fallen, die vor fünf Jahren einmal Docetaxel bekommen haben. Das macht es für uns nicht einfacher und übersichtlicher.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Grimm, dann die AkdÄ.

**Herr Prof. Dr. Grimm (DGU):** Ihre Frage war konkret, ob das in meine Entscheidungsfindung einfließt. Die Antwort ist: nein. Es gibt unterschiedliche, widersprüchliche Daten aus der Olaparib-Zulassungsstudie PROfound. Je nachdem, ob Sie die ATM-Gen-Mutation mit dazu nehmen oder nicht, sieht das gegensätzlich aus, ob die mehr vor oder nach einer Chemotherapie von dem PARP-Inhibitor profitieren. Ehrlich gesagt, ich denke, wir sehen uns da sehr kleine Gruppen an, die uns nicht den richtigen oder überhaupt keinen Weg weisen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Grimm. – Herr Professor Wiedemann, Herr Professor Ludwig oder beide? Herr Wiedemann, bitte

**Herr Prof. Dr. Wiedemann (AkdÄ):** Ich bin für den Herrn Vorsitzenden, Herrn Ludwig.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ach so. Herr Professor Ludwig, bitte.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Zum einen muss ich fairerweise sagen, dass ich sicherlich nicht den Überblick wie die Vorredner habe. Aber ich sehe es im Prinzip wie Herr Grimm und würde das mit meinen eher bescheidenen Kenntnissen in diesem Gebiet auch so beurteilen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Wiedemann.

**Herr Prof. Dr. Wiedemann (AkdÄ):** Ich stimme auch den beiden Vorrednern zu. Es ist in der gegenwärtigen Situation eine sehr kleine Gruppe, in der man wahrscheinlich diese Fixkombination so einsetzen kann, dass ein Nutzen herauskommt, weil es sehr viele Vorbehandlungen gibt, entweder mit Docetaxel oder mit modernen Antihormonmitteln.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wobei ich die Vorredner anders verstanden habe. Ich habe sie so verstanden, dass sie das Nichtzeigen eines signifikanten Effektes bei taxanvorbehandelten Patienten eher als nicht mit einer Rationale verbunden angesehen haben und deshalb potenziell eine mit Taxan vorbehandelte Patientenpopulation für eine Behandlung als infrage gekommen betrachtet haben. Jetzt muss man mir einmal helfen. Ich habe Sie so verstanden, dass Sie keine Ratio bei den mit Taxan Vorbehandelten sehen und sagen, das ist so differenziert, das kann Jahre zurückliegen und es gibt nichts, was für Sie bei der Therapieentscheidung berücksichtigungswert wäre, ob er Taxan bekommen hat oder nicht. Dann gibt es andere Kriterien, die ihre Behandlung leiten. Herr Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich fühle mich von Ihnen richtig verstanden. Vielleicht sollten wir kurz sagen, damit Herr Wiedemann sich nicht schlecht fühlt: Gerade ist die S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom erneuert worden. Sie steht aktuell für die Konsultationsfassung im Netz. Ich bin erster Autor für das metastasierte, kastrationsresistente Prostatakarzinom. Herr Grimm ist einer der Co-Autoren. Wir haben uns in den letzten drei Monaten mit diesen Daten rauf und runter beschäftigt. Das heißt nicht, dass wir besser Bescheid wissen, aber wir wissen in der Tiefe ziemlich Bescheid. Daher kommt unsere gemeinsame Zurückhaltung, hier eine eigene Gruppe zu definieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Jetzt Frau Heymann, bitte.

**Frau Dr. Heymann (Janssen-Cilag):** Es ging um die Frage, ob es in den anderen Studien oder für die anderen PARP-Inhibitoren ähnliche Ergebnisse zu sehen gibt. Man muss ehrlich sagen: Wir zeigen mit der MAGNITUDE-Studie explizit die Population der BRCA-mutierten Patienten auf. Wir zeigen auch explizit die präspezifizierten Subgruppen in der Studie für diese BRCA-Mutation. Unseres Wissens gibt es solche Ergebnisse in den anderen Studien nicht, weil der Anteil der BRCA-Patienten in den anderen Studien nicht so hoch ist, wie bei uns in der MAGNITUDE-Studie. Wir zeigen in unserer Zielpopulation insgesamt 180 BRCA-mutierte Patienten. Die Subgruppe der BRCA-mutierten bzw. Zielpopulation, die nicht mit einer Chemo vorgehandelt sind, beträgt 127 Patienten. Von der Evidenz her ist das, was wir mit der MAGNITUDE-Studie zeigen, mit den anderen Studien nicht vergleichbar.



**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Jetzt habe ich noch einmal Herrn Sievers vom GKV-SV.

**Herr Sievers:** Vielen Dank. Ich habe eine Frage an die AkdÄ. In Ihrer Stellungnahme beschreiben Sie, dass ein Großteil der Patienten in Deutschland bereits neue hormonelle Substanzen erhält und Sie daher die Monotherapie mit Olaparib als die evidenzbasierte Therapieoption in der ersten Linie beim mCRPC sehen. Wie ordnen Sie den Stellenwert der Kombination Olaparib/Abirateron ein? Das ist die eine Frage.

Aus der DGHO-Stellungnahme ging hervor, dass eigentlich als zVT ein Abwägen zwischen Mono- und Kombinationstherapie mit Olaparib die richtigere zweckmäßige Vergleichstherapie wäre. Vielleicht könnten Sie dazu auch noch etwas ausführen. – Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Sievers. Wer möchte für die AkdÄ? Herr Wiedemann oder Herr Ludwig? Herr Wiedemann, vermute ich.

**Herr Prof. Dr. Wiedemann (AkdÄ):** Die Sache ist einfach zu komplex, um das abschließend zu sagen. Für diese Studie haben wir insgesamt die Meinung gehabt, dass die verbleibende Population, die dafür geeignet ist, mit dieser Fixtherapie einen Vorteil, einen Nutzen zu haben, sehr klein sein wird. Die anderen Fragen kann ich nicht beantworten. Das übersteigt mein Wissen bei Weitem. Das kann ich nicht einschätzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wiedemann. – Nachfrage, Herr Sievers oder Frage an jemand anderen?

**Herr Sievers:** Vielleicht an die DGHO, wie Sie die Einschätzungen bestimmt haben. Sie haben dazu auch Stellung genommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich wiederhole kurz das, was ich am Anfang sagte. Wir haben mit Ihnen in einer fast vergleichbaren Indikation das Olaparib plus Abirateron diskutiert. Wenn wir heute diesen Patienten haben, der in dieser mCRPC-kastationsresistenten Situation ist und die Kriterien, die wir in der Leitlinie definiert haben, erfüllt, dann haben wir jetzt eine Auswahl. Wir können entweder Olaparib plus Abirateron ersetzen oder die Fixkombination. Dafür haben wir keinen Vergleich. Im nächsten halben Jahr werden Sie vermutlich dasselbe noch einmal mitbekommen, wenn Talazoparib plus Enzalutamid auch gegen einen anderen Standard, aber nicht gegen einen PARP-Inhibitor verglichen wird. Das Rucaparib werden Sie voraussichtlich nicht sehen. Die FDA hat es zugelassen, aber bei der EMA ist es nicht zugelassen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. Herr Sievers, Nachfrage oder okay?

**Herr Sievers:** Ja, im Endeffekt nehme ich es so Kenntnis.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. Dann habe ich jetzt Frau Johner vom IQWiG.

**Frau Johner:** Ich würde gerne noch einmal auf den Endpunkt der symptomatischen Progression zurückkommen, sofern zu den anderen Themenkomplexen keine Fragen mehr sind. Für diesen Endpunkt ist uns immer noch nicht klar, was Sie eigentlich erfasst haben. Haben Sie damit das symptomatische Ereignis erfasst, das aus unserer Sicht relevant wäre, oder nicht eher die nachfolgende Therapie? Wir haben uns dazu den elektronischen Erfassungsbogen noch einmal genau angeschaut. Hier wird bei den Fragen zu diesem Endpunkt maßgeblich auf die Intervention abgestellt und nicht auf die Symptomatik. Der Prüfarzt hatte aber die Möglichkeit, anzugeben, ob das symptomatische Progressionsereignis mit einem unerwünschten Ereignis assoziiert war. Aus Ihren Stellungnahmen geht nun hervor, dass hier 34 unerwünschte Ereignisse dokumentiert wurden.

Uns stellt sich die Frage, wie das zu den 110 Einzelereignissen passt, die von den Prüfern als symptomatisches Progressionsereignis dokumentiert wurden. Das ist etwas, was in der SPARTAN-Studie – die Studie, auf die Sie in Ihren Stellungnahmen referenziert und die Sie gerade in Ihrem Eingangsstatement erwähnt haben, und in der der Endpunkt ebenfalls erhoben wurde – anders gemacht wurde. In dieser Studie wurde jedes symptomatische Progressionsereignis, zumindest solange die Patienten unter Therapie waren, mit einem UE verknüpft. Können Sie erklären, warum in der hier zu bewertenden Studie MAGNITUDE so viele von den symptomatischen Progressionsereignissen nicht mit einem UE verknüpft waren?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Dazu hat sich Frau Heymann gemeldet. Bitte schön, Frau Heymann vom pharmazeutischen Unternehmer.

**Frau Dr. Heymann (Janssen-Cilag):** Der Endpunkt wurde so erhoben, wie Sie es erklärt haben. Der Arzt stellt zunächst das symptomatische Progressionsereignis fest. Dann hatte der Arzt die Möglichkeit, im E-CRF auszuwählen, in welche Kategorie dieses symptomatische Progressionsereignis gefallen ist, und er konnte anschließend noch das symptomatische Progressionsereignis mit einem unerwünschten Ereignis verlinken. Diese Verlinkung erfolgte bei den symptomatischen Progressionsereignissen, die während der Therapie, also vor End-of-Treatment aufgetreten sind, zu einem relativ hohen Anteil. Es war nicht zwangsläufig so, dass es immer verlinkt werden musste. Da wir aber sehen, dass ein großer Anteil der symptomatischen Progressionsereignisse nach End-of-Treatment stattgefunden hat und laut Studienprotokoll die Erfassung der unerwünschten Ereignisse 30 Tage nach End-of-Treatment beendet worden ist, gibt es für diese Ereignisse, die später stattgefunden haben, keine Verlinkung mehr für die unerwünschten Ereignisse.

Unabhängig davon ist die Feststellung des Arztes, dass es sich um eine symptomatische Progression handelt, der ausschlaggebende Punkt für diesen Endpunkt. Da in beiden Studienarmen die Erhebung des Endpunktes verblindet und identisch erfolgte, ist auch die Auswertung für den Endpunkt so zu sehen, dass es zu keiner Verzerrung des relativen Effektes gekommen sein kann. Vor dem Hintergrund halten wir den Endpunkt für einen sehr robusten Endpunkt, der den Vorteil für die Intervention aufzeigt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Heymann, für diese Erläuterung. Herr Professor Grimm hat sich dazu gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Grimm (DGU):** Da das aus der Stellungnahme stammt, kenne ich diese Analyse nicht. Aber nach meinem Verständnis: Wir reden hier von mCRPC-Patienten. Wenn die einen symptomatischen Progress haben, sind das in der Regel Knochenschmerzen. Das würde von daher nicht zwingend mit einem adverse Event verknüpft werden können, nehme ich an. Das müsste Janssen-Cilag beantworten, ob das so ist, aber das wäre jedenfalls mein Verständnis.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Heymann, können Sie dazu noch etwas sagen? Sonst würde ich Frau Johner und dann Frau Müller das Wort geben.

**Frau Dr. Heymann (Janssen-Cilag):** Ganz kurz: Tatsächlich setzt sich der Endpunkt symptomatische Progression aus mehreren Komponenten zusammen. Eine Komponente ist zum Beispiel der Beginn einer neuen systemischen Krebstherapie aufgrund von Krebschmerzen. Hier ist Schmerz mit drin, aber wir haben auch zum Beispiel die Komponente Radiotherapie, eine Strahlentherapie. Die wird auch durch die Krebschmerzen getriggert und ausgelöst, sodass die Konsequenz aufgrund dieser Krebschmerzen resultiert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Jetzt habe ich Frau Johner vom IQWiG und dann Frau Müller von der KBV.

**Frau Johner:** Vielleicht eine kurze Anmerkung zu den Krebschmerzen: Ich habe gerade noch einmal in die Auflistung der unerwünschten Ereignisse, die dokumentiert wurden, hineingeschaut. Darin taucht genau dieses Ereignis als unerwünschtes Ereignis auf. Dort sind auch Krebschmerzen dokumentiert. – Ich habe eine Frage an Frau Heymann: Sie haben

erwähnt, dass der Großteil der symptomatischen Progressionsereignisse erst nach Ende der Therapie aufgetreten ist und dann dokumentiert wurde. In dem Zusammenhang habe ich eine Frage zur Verblindung. Inwieweit waren die Ärzte zu diesem Zeitpunkt tatsächlich noch verblindet? Das ist ein Grund oder eine Möglichkeit für die Entblindung, die Entscheidung für die neue, nachfolgende Therapie zu treffen. Das ist eine Frage an Sie.

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

**Frau Dr. Heymann (Janssen-Cilag):** Die Verblindung konnte von den Studienärzten beim Sponsor angefragt werden, wenn es darum ging, eine neue Krebstherapie für den Patienten auszuwählen. Das ist bei acht Patienten im Interventions- und bei 16 Patienten im Kontrollarm passiert. Ansonsten ist es wie in jeder anderen Studie auch, wenn die Patienten End-of-Treatment sind, werden sie irgendwann entblindet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Frau Johner, okay. Oder Nachfrage?

**Frau Johner:** Das nehme ich so mit. – Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke. Frau Müller, Kassenärztliche Bundesvereinigung, danach Herr Sievers, GKV-SV.

**Frau Dr. Müller:** Ich wollte auf das Thema mit der Frage zum symptomatischen Progress eingehen. Das ist ein wichtiger Punkt. Herr Grimm, wenn ich das richtig verstanden habe, geht es darum, dass das IQWiG gerne möchte, dass Safety-Ereignisse langfristig erfasst werden. Hier in der Studie wurden UE, wenn ich das richtig verstanden habe, diese üblichen 30 Tage nach Therapieende erfasst. Das ist der Punkt, der den Unterschied ausmacht. Aber bitte korrigieren Sie mich vonseiten des pU, wenn ich das falsch verstanden habe. Der Unterschied, dass nur der kleinere Teil der symptomatischen Progress gleichzeitig auch bei den UE wegen Schmerzen, Knochenschmerzen auftaucht, hängt, wenn ich den pU richtig verstanden habe, damit zusammen, dass sie nur als UE erfasst wurden, sofern sie früh nach der Therapie auftraten. Die Entblindung, die Sie angesprochen haben, Frau Johner, würde für die UE-Erfassung genauso gelten. Wenn die länger als über die 30 Tage hinaus erfasst würden, ist es vielleicht noch etwas kritischer als bei Schmerzen, denke ich mir. Aber bitte korrigieren Sie mich, wenn ich das falsch verstanden habe. Ich habe es so verstanden, dass ein Großteil der Ereignisse nach 30 Tagen nach Therapieende auftrat und dass die Patienten zu dem Zeitpunkt ohnehin in der Regel schon entblindet waren.

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

**Frau Dr. Heymann (Janssen-Cilag):** Ungefähr 45 Prozent der Ereignisse nach Therapieende sind in den Symptomatischen Progress eingegangen.

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

**Frau Dr. Müller:** 45 Prozent potenziell entblindet, aber das ist ohnehin so, wenn man die Ereignisse in Studien länger erfasst.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Sievers und Herr Bartmann. Herr Sievers, bitte.

**Herr Sievers:** Danke schön. Ich habe eine Frage an die Kliniker bezüglich der Vortherapie im hormonsensitiven Stadium. Können Sie Zahlen nennen, wie viele Patienten bereits Taxanvorbehandlungen im hormonsensitiven und/oder eine Hormontherapie mit einer neuen hormonellen Substanz bekommen? Was ist in Deutschland der Standard, wie viele vortherapiert ins kastrationsresistente Stadium fortschreiten?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Professor Grimm.

**Herr Prof. Dr. Grimm (DGU):** Das ist schwierig zu sagen. Wir haben jetzt in der Leitlinie eine starke Empfehlung für die Dreifachtherapie aus Darolutamid, Docetaxel und ADT bekommen. Als diese Therapie kam und die Experten sagen sollten, wie viel Prozent der

Patienten das bekommen werden, hat man Zahlen von fünf bis zehn Prozent gehört, wobei, glaube ich, zu dem Zeitpunkt noch unter fünf Prozent eine Chemotherapie im hormonsensitiven Stadium bekommen haben. Mittlerweile geht die Einschätzung, glaube ich, etwas höher. Die liegt größenordnungsmäßig bei 20 Prozent. Ich kann es schwer sagen. Wir selber führen eine Studie mit der Dreifachtherapie durch und können sagen, dass die außerordentlich gut rekrutiert. Wir haben in 30 laufenden Prüfzentren in den letzten zehn Monaten über 100 Patienten rekrutiert. Diese Dreifachtherapie mit Docetaxel hat offensichtlich doch eine ganz gute Akzeptanz. Aber präzise Zahlen werden Sie, fürchte ich, nicht finden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Grimm. Kann sonst jemand mit Schätzungen, Mutmaßungen, Hoffnungen, Erwartungen beitragen? – Das sehe ich nicht. Herr Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Auch wenn Sie uns drängeln, ich glaube, mehr als das, was Herr Grimm sagt, können wir aus zwei Gründen nicht sagen. Das eine ist, weil sich gerade der Standard ändert und wir noch nicht wissen, wie die Akzeptanz ist, und wie die Gruppe der Ärztinnen und Ärzte, die sich das trauen, größer geworden ist. Der zweite Punkt ist trotzdem zu berücksichtigen. Wir haben ein altes Patientenkollektiv. Wir haben gerade in diesem Stadium ein hohes medianes Alter, und das wird immer höher, wenn die Vortherapien so wirksam sind. Das heißt, das sind zwei Trends, die gegeneinander laufen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Herr Sievers.

**Herr Sievers:** Ich habe eine Nachfrage. Ist es eigentlich Standard, dass im hormonsensitiven Stadium entweder Taxane oder eine neue hormonelle Substanz gegeben werden? Also kann man doch davon ausgehen, dass der Großteil eines von beiden irgendwie im hormonsensitiven Stadium bekommen haben wird. Oder liege ich da falsch?

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

**Herr Prof. Dr. Grimm (DGU):** Das war bis vor kurzem so. Da war die Chemohormontherapie eine Option und die neuen Hormonpräparate eine andere. Die neuen Hormonpräparate haben, weil sie das bessere Tox-Profil haben, einen immer größeren Anteil eingenommen. Ich habe gesagt: Es kursierten Schätzungen, dass unter fünf Prozent eine Chemohormontherapie bekommen haben. Jetzt haben wir die Neuzulassung der Dreifachtherapie bekommen. Aus der Leitlinie ist die reine Chemohormontherapie herausgenommen. Die spielt praktisch keine Rolle mehr, sondern es spielt nur noch die Dreifachtherapie eine Rolle. Wie groß deren Anteil ist, kann man im Moment nicht abschätzen, weil sich das mit der Neuzulassung – wann ist die gewesen? Am 1. März letzten Jahres. – gewandelt hat.

Ich kann aufgrund der Studienrekrutierung, die wir sehen, sagen, die ist außerordentlich hoch. Wenn das so eine geringe Akzeptanz hätte, könnte das nicht so hoch sein. Ich denke, dass der Anteil wahrscheinlich hinterher schon 20 Prozent, vielleicht 30 Prozent betragen wird – unter Berücksichtigung dessen, was Herr Wörmann gesagt hat, dass viele Patienten alt sind und von der Dreifachtherapie wahrscheinlich nicht profitieren können, weil die Lebenserwartung nicht ausreichend lang ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Grimm. – Herr Sievers, Ich glaube, es ist plausibel.

**Herr Sievers:** Ja. Es geht auch darum, wie viele die reine Hormontherapie im hormonsensitiven Stadium bekommen. Es geht mir nicht ausschließlich darum, dass Sie schätzen, wie viele diese Dreifachkombination bekommen. Liege ich richtig, dass sie, wenn sie für die Dreifachkombination aufgrund des hohen Alters zukünftig nicht infrage kommen, dann in Deutschland regelhaft für eine Hormontherapie infrage kommen und diese laut Leitlinie auch gegeben werden müsste? – Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Grimm.

**Herr Prof. Dr. Grimm (DGU):** Ja, die müssten eigentlich alle ein neues Hormonpräparat und eine ADT bekommen, sprich: die anderen 70 bis 80 Prozent. So sieht es die Leitlinie vor. Ob das in der Peripherie so umgesetzt wird, weiß niemand genau.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, Danke schön. – Herr Sievers?

**Herr Sievers:** Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Jetzt habe ich Herrn Bartmann, KBV.

**Herr Dr. Bartmann:** Guten Tag! Ich habe eine Frage an den Hersteller, nicht zur Vortherapie, sondern zu der Folgetherapie. Können Sie sagen, wie hoch der Anteil der Patienten ist, die in der Kontrollgruppe in der weiteren Beobachtung Olaparib erhalten haben?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Wer kann dazu vom pU etwas sagen? – Frau Wortmann, bitte.

**Frau Wortmann (Janssen-Cilag):** Es haben insgesamt 23 Patienten, das entspricht 26 Prozent, eine Folgetherapie mit Olaparib bekommen. Das haben wir erwartet. Das entspricht auch dem deutschen Versorgungskontext.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Herr Bartmann, Nachfrage oder okay?

**Herr Dr. Bartmann:** Das wollte ich wissen. Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank. Dann habe ich jetzt Frau Johner vom IQWiG, die sich noch einmal gemeldet hat.

**Frau Johner:** Ich habe eine kurze Frage zu dem Endpunkt symptomatische Progression. Sie haben uns Sensitivitätsanalysen zu diesem Endpunkt inklusive der Subgruppenergebnisse vorgelegt. Hier fehlen uns noch die Interaktions-p-Werte. Inwieweit haben sich hier signifikante Interaktionen für die relevanten Merkmale gezeigt? Das wären in diesem Fall Alter und vorherige Chemotherapie und dazu die Frage, ob Sie uns diese Angaben noch vorlegen können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Wer kann dazu vom pU etwas sagen? Haben Sie die? Können Sie die bis Freitag noch irgendwie aktivieren? – Frau Heymann, bitte.

**Frau Dr. Heymann (Janssen-Cilag):** Wir haben diese Daten vorliegen und können sie entsprechend nachreichen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Sievers.

**Herr Sievers:** Ich habe noch eine Nachfrage zu den Folgetherapien mit Olaparib. Es wurde gerade gesagt, dass diese 26 Prozent dem deutschen Versorgungsstandard entsprechen. Aus der S3-Leitlinie gibt es besonders für diese BRCA-Mutierten eine klare Empfehlung, dass die eine Monotherapie nach NHA mit Olaparib erhalten sollten. Ich möchte um eine Einschätzung bitten, ob diese Größenordnung von 26 Prozent bei den Folgetherapien tatsächlich dem deutschen Versorgungsstandard entspricht oder ob man nicht aufgrund dieser deutlichen Empfehlung und der guten Wirksamkeit der PARP-Inhibitoren bei BRCA-mutierten Patienten einen höheren Anteil erwarten müsste.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer kann dazu etwas sagen? – Herr Professor Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir reden nicht allein über den deutschen Versorgungskontext. Die Studie wurde nicht in Deutschland alleine durchgeführt und sie ist etwas länger her. Ich glaube, der kritische Punkt in Deutschland, den wir im Rahmen dieser Leitlinien-Diskussion aufgetan haben, war vor allem, dass die Diagnostik wirklich läuft, dass die Patienten frühzeitig sowohl auf BRCA1-Mutation als auch auf HRR-Rekombinationsmutationen getestet werden. Wir haben den Eindruck, dass das deutlich zugenommen hat. Aber ich muss zugeben, dass ich keine Zahlen dazu weiß.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Weiß sonst jemand Zahlen? – Nein. Ich sehe überall Kopfschütteln. – Herr Sievers.

**Herr Sievers:** Würden Sie rein auf den deutschen Versorgungskontext bezogen einschätzen oder entspricht das Ihrer Erfahrung, dass in den Folgetherapien etwa noch 26 Prozent für diese Monotherapie infrage kommen? Oder welche Gründe sprechen dagegen, dass die Patienten für diese Monotherapie mit Olaparib nicht mehr infrage kommen? Vielleicht können Sie dazu noch etwas ausführen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Der Versuch, uns auf Glatteis zu führen, allein ist nicht strafbar, aber in meinem Fall jetzt nicht hilfreich. – Ich glaube, wir haben die Zahlen nicht, und es fällt uns schwer, das zu beantworten, weil es entscheidungsrelevant für Sie ist. Ich glaube, wir haben die Zahlen nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, das ist klar. Herr Sievers, Sie haben es zweimal versucht.

**Herr Sievers:** Genau, es war ein Versuch. – Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Gibt es weitere Fragen? – Das ist nicht der Fall. Herr Sindern, Sie dürfen zusammenfassen, wenn Sie möchten.

**Herr Sindern (Janssen-Cilag):** Ich möchte sehr gerne. – Wir hatten in der Anhörung viele Punkte, auf die ich gerne im Einzelnen eingehen bzw. die ich zusammenfassen möchte. Ich glaube, die Studie MAGNITUDE ist insgesamt eine sehr hochwertige Studie, die wir für die Nutzenwertung entsprechend aufbereitet haben. Das heißt, wir haben einen Zuschnitt vorgenommen, um speziell die Fragestellung für die Nutzenwertung herauszuarbeiten. Für die Zuschnittskriterien haben wir uns vor allen Dingen an den Kriterien und der Auffassung der EMA und der Diskussion klinischer Experten sowie dem früheren Olaparib-Nutzenwertungsverfahren orientiert, wonach Patienten mit vorheriger Chemotherapie für eine Chemotherapie nicht mehr klinisch indiziert sind. Das war für uns ganz wichtig, weshalb der Zuschnitt, wie wir ihn vorgenommen haben, richtig ist.

Ein wichtiger Punkt bei der Studie ist, dass wir eine prospektive Testung auf die Treibermutationen vorgenommen haben. Das war Voraussetzung für zwei Dinge: zum einen, dass in der Studie für die Patienten die Entscheidung getroffen werden konnte, ob Olaparib als Folgetherapie infrage kommt, wenn denn überhaupt Olaparib infrage kommt, oder der Behandlungsdruck vielleicht auch eine andere Therapie erfordert. Hier haben 26 Prozent der Patienten eine Olaparib-Therapie bekommen.

Diese Testung war auch dafür wichtig, dass wir für das Nutzendossier bereits eine BRCA-Population und die entsprechenden Subgruppen dafür vorgelegt haben, weshalb wir hier intensiv über das Thema Effektmodifikation gesprochen haben. Die statistische Auswertung hat gezeigt, dass eine signifikante Interaktion vorliegt und in der Subgruppe der Patienten mit vorheriger Chemotherapie kein signifikanter Unterschied im Gesamtüberleben zu sehen ist. Es ist plausibel, anzunehmen, dass es sich hierbei um schwerer erkrankte Patienten handelt, weshalb durchaus ein biologischer Unterschied zwischen den Patienten in den Subgruppen besteht. Aber warum ein relativer Effekt einer Kombination aus einem PARP-Inhibitor und einer neuen hormonellen Therapie bei diesem Patienten geringer sein sollte, geht daraus nicht hervor. Insofern ist es plausibel zu sagen, die biologische Rationale dafür ist nicht bekannt. Man kann klar sagen, dass die Daten zeigen, dass mit hoher Sicherheit davon auszugehen ist, dass bei Patienten ohne vorherige taxanhaltige Chemotherapie das Risiko zu versterben um mehr als die Hälfte sinkt. Auch das Hazard Ratio für den Endpunkt symptomatische Progression liegt unter 0,5. Insgesamt ergibt sich in der gesamten Zielpopulation ein signifikanter Überlebensvorteil mit einem Hazard Ratio von 0,62. Der Vorteil im Gesamtüberleben ist konsistent zu den anderen Endpunkten, weshalb aus unserer Sicht ein beträchtlicher Zusatznutzen besteht. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Herr Sondern, für diese Zusammenfassung. Herzlichen Dank an unsere Kliniker, die beiden Vertreter der DGHO und Urologen und die beiden Vertreter der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Wir werden das zu diskutieren und zu werten haben, was heute besprochen worden ist. Damit ist diese Anhörung beendet. Ich bedanke mich bei Ihnen, wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 15:17 Uhr