

Mündliche Anhörung



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

hier: Wirkstoff Mirabegron

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 6. Oktober 2014
von 10.08 Uhr bis 11.25 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Prof. Dr. Franzen
Herr Kockelkoren
Herr Stölzel
Herr Dr. Tuschl

Angemeldete Teilnehmerin für das **Beckenboden Zentrum München (BBZ München)**:

Frau Dr. Angermund

Angemeldeter Teilnehmer der **AG Urogynäkologie und plastische Beckenbodenrekonstruktion (AGUB) der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe (DGGG)**:

Herr Prof. Dr. Tunn

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Kontinenz Gesellschaft** :

Herr Prof. Dr. Jünemann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH (medac)**:

Herr Dr. Johannes
Frau Aydin

Angemeldeter Teilnehmer von der **Urologischen Klinik der Universitätsmedizin Mainz**:

Herr Prof. Dr. Hampel

Angemeldete Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Frau Broeske
Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10.08 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich begrüße Sie ganz herzlich. Mein Name ist Johannes Vöcking. Ich vertrete Herrn Hecken, der bei der kompletten Anhörung heute abwesend ist. Bei der jetzigen mündlichen Anhörung geht es um den Wirkstoff Mirabegron, Handelsname Betmiga[®], ein Wirkstoff zur symptomatischen Behandlung von imperativem Harndrang, erhöhter Miktionsfrequenz und/oder Dranginkontinenz.

Ich erlaube mir, ganz kurz auf das Verfahren hinzuweisen. Ein Hinweis insbesondere für diejenigen, die zum ersten Mal teilnehmen: Wir führen ein Wortprotokoll, es wird aufgenommen. Meine Bitte wäre, wenn Sie sich gleich äußern, auch wenn Sie sich danach folgend wieder äußern, immer den Namen und, wenn Sie eine Institution vertreten, auch die Institution zu nennen, die Sie vertreten, damit das dann entsprechend auch im Protokoll vermerkt werden kann und wir die Äußerung einer bestimmten Person zuordnen können. Das machen alle Anwesenden hier im Saal, und ich bitte insofern auch das Protokoll, wenn da Unklarheiten sein sollten, einfach noch einmal nachzufragen.

Ich komme als Erstes auf die Teilnehmerliste zurück. Ich begrüße für Astellas Pharma GmbH – wenn ich jetzt Namen nenne, dann geschieht es nach einer Reihenfolge, die mir hier vorgegeben ist, nicht nach einer Rangfolge – als Ersten Professor Franzen, der anwesend ist, dann Herrn Kockelkoren, Herrn Stölzel und Herrn Dr. Tuschl – alle anwesend –; Frau Dr. Angermund ist anwesend; dann ist Herr Professor Tunn da; Herr Professor Jünemann ist anwesend; Herr Dr. Johannes und Frau Aydin für medac sind auch da; Herrn Professor Hampel hatte ich auch schon gesehen; schließlich begrüße ich für den vfa Frau Broeske und Herrn Dr. Rasch, hier im Hause bekannt.

Ich erlaube mir, ein paar Worte zu verlieren. Es liegt der heutigen Diskussion in der Ausgangsposition eine Nutzenbewertung durch das IQWiG zugrunde, die am 28. August eingegangen und dann am 1. September veröffentlicht worden ist. Vom Ergebnis her fasse ich die Nutzenbewertung einmal zusammen: Das IQWiG geht davon aus, dass ein Zusatznutzen nicht belegt ist. Es wurden Punkte angesprochen wie Mortalität oder insbesondere Morbidität, Lebensqualität, Nebenwirkungen usw.

Aus den Stellungnahmen, die hier vorliegen, will ich gleich zwei, drei Punkte, um die es heute gehen könnte, noch einmal ansprechen. Aber zunächst möchte ich darauf verweisen, wer schriftlich Stellung genommen hat. Das war – fast selbstverständlich – Astellas Pharma, dann die Arbeitsgemeinschaft Urogynäkologie und plastische Beckenbodenrekonstruktion (AGUB) der Deutschen Gesellschaft für Gynäkologie und Geburtshilfe, dann die Deutsche Kontinenz Gesellschaft, Frau Dr. Angermund vom Beckenbodenzentrum München, Herr Professor Tunn vom Deutschen Beckenbodenzentrum, Herr Professor Hampel von der Urologischen Klinik der Universität Mainz, dann Herrn Dr. Bschiepfer von der Klinik für Urologie aus dem Klinikum Weiden, dann medac GmbH und dann noch – last but not least – der vfa.

Bei den Positionierungen wird es, glaube ich, insbesondere um das Thema „Ausmaß des Zusatznutzens“ gehen, um die Anerkennung des Endpunktes „Mundtrockenheit“ und, wie ich glaube, insbesondere noch einmal um das Thema, wie weit die Studie 049 berücksichtigt werden kann, darf und soll. Ein wichtiger Punkt, um den es heute gehen könnte, auch in der nachgehenden Betrachtung, ist, dass der pharmazeutische Unternehmer Daten nachgereicht hat und das Ausmaß und den Inhalt des Zusatznutzens insofern noch einmal intensiviert darzustellen hat. Ich glaube, das sind insbesondere die Punkte, um die es heute gehen könnte.

Meine Anregung ist, dass sich der pharmazeutische Unternehmer zunächst einmal grundsätzlich positioniert; davon gehen wir aus. Wollen Sie es so machen und wenn ja, wer fängt dann an? – Herr Tuschl.

Herr Dr. Tuschl (Astellas Pharma): Sehr geehrter Herr Vorsitzender, vielen Dank für die Begrüßung und die einleitenden Worte. – Sehr geehrte Damen und Herren! Es ist heute die dritte Anhörung zu einem Astellas-Produkt im Rahmen der frühen Nutzenbewertung. Wir sind also mit dem Verfahren schon etwas vertraut. Trotzdem ist es dem IQWiG erneut gelungen, uns in zwei Punkten zu überraschen.

Zum einen stellt das IQWiG seine Bewertung primär auf die Langzeitstudie 049 über 42 Wochen ab, die wir im Dossier noch als hoch verzerrt eingestuft hatten. Das wurde vom IQWiG zwar begründet, endgültig überzeugt hat uns diese Begründung aber nicht. Wir haben dennoch nichts dagegen einzuwenden, die Studie 049 zur primären Basisbewertung zu machen, weil es am Ergebnis nichts ändert, wenn man von zwei signifikanten Effekten bei Morbiditätsendpunkten absieht, die auf diese Weise verloren gehen.

Zum anderen meint das IQWiG, dass eine abschließende Abwägung des Zusatznutzens für die Gesamtpopulation nicht möglich sei, da wir die Endpunkte „Inkontinenz“ und „Dranginkontinenz“ nur für die Teilpopulation ausgewertet hatten, die bei Studienbeginn tatsächlich auch schon mindestens ein Inkontinenzereignis gehabt hatte. Die dahinterstehenden Überlegungen des IQWiG teilen wir nicht, sondern wir glauben, dass sie wenig plausibel sind. Bei der gegebenen Indikation ist es auf alle Fälle sinnvoll, zu prüfen, ob die zu bewertende Substanz eine Inkontinenz verbessert und ob sie hierbei besser oder schlechter wirkt als die Vergleichstherapie. Um das beurteilen zu können, ist das Vorliegen einer Inkontinenz bei Studienbeginn allerdings aus unserer Sicht eine notwendige Voraussetzung. Denn wenn stattdessen zunächst die Ergebnisse für die Gesamtpopulation – also Patienten mit und ohne Inkontinenzereignis zu Studienbeginn – betrachtet werden, können sich positive Effekte der Substanzen kaum mehr zeigen. Sie würden durch die Patienten überlagert, für die der untersuchte Endpunkt zumindest zu Studienbeginn überhaupt keine Relevanz hat, und das sind immerhin gar 30 bis 60 Prozent der Gesamtpopulationen der Studien.

Wenn das IQWiG argumentiert, dass auch bei den Patienten, die zu Studienbeginn noch keine Inkontinenz bzw. Dranginkontinenz aufwiesen, eine entsprechende Symptomatik im Studienverlauf auftreten kann, ist das logisch nicht zu widerlegen, aber für eine Nutzenbewertung wenig relevant. Würde nämlich im Studienverlauf ein signifikanter Gruppeneffekt beobachtet werden, der anfangs nicht vorhanden war, würde das ja bedeuten, Mirabegron oder Tolterodin – je nachdem wie der Effekt gerichtet ist – begünstigen oder induzieren sogar eine Inkontinenz. Dieser Gedanke ist aus unserer Sicht ziemlich weit hergeholt. Für so eine Hypothese gibt es keinen einzigen Anhaltspunkt. Eine solche Auswertung erschien uns deshalb bei der Erstellung des Dossiers als entbehrlich und ist in der gesamten internationalen Literatur zu diesem Krankheitsbild unüblich. Wir brauchen das aber hier gar nicht abschließend zu diskutieren. Wir haben die beiden als fehlend monierten Analysen im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens nachgereicht. Ein Effekt, der zuvor unentdeckt geblieben wäre, ist dadurch nicht aufgedeckt worden. Das war, wie gesagt, auch nicht anders zu erwarten.

Wir gehen folglich davon aus, dass jetzt auch das IQWiG eine abschließende Abwägung des Zusatznutzens für die Gesamtpopulation für möglich halten müsste. Dann verbleibt in der Spalte „Positiveffekte“ ein Beleg für einen geringeren Schaden durch Mirabegron – Ausmaß: beträchtlich – beim Endpunkt „Mundtrockenheit“ einer nicht schwerwiegenden schweren Nebenwirkung. Die Spalte „Negativeffekte“ bleibt leer. Eine Abwägung positiver und negativer Effekte ist insofern gar nicht nötig bzw. möglich. Es verbleibt ein positiver Effekt für Mirabegron.

Ich vermute, Herr Vorsitzender, zur Frage der Wertigkeit der Mundtrockenheit werden Sie anschließend die Patientenvertretung und die anwesenden Kliniker ausführlich befragen. An dieser Stelle beschränke ich mich daher nur noch auf einige wesentliche Punkte. Es würde der Mundtrockenheit nicht gerecht werden, würde man sie bagatellisieren. Der gängige Ratschlag ist, für eine regelmäßige Befeuchtung des Mundes zu sorgen, was nur nicht immer und überall möglich ist. Mundtrockenheit spielt, wenn sie durch die Behandlung mit anticholinerg wirkenden Substanzen hervorgerufen wird, bei der Behandlung der überaktiven Blase eine höchst prominente Rolle, der mit Befeuchtung allein auch nicht wirksam abzuhelfen wäre. Sie tritt sehr häufig auf, ist für die betroffenen Patienten sehr belastend und gilt als Hauptgrund für mangelnde Therapieadhärenz. In Leitlinien wird sie durchgängig als das Kriterium für die Verträglichkeit von anticholinerg wirksamen Substanzen in der Behandlung der überaktiven Blase hervorgehoben und als therapielimitierend bewertet.

Ein Vorteil bei der Nebenwirkung „Mundtrockenheit“ ist unseres Erachtens Grund genug, einer Substanz einen Zusatznutzen zuzuerkennen; und die gewählte zweckmäßige Vergleichstherapie Tolterodin ist ja nicht irgendeine Substanz. Es ist kein Zufall, dass das jahrelang internationaler Goldstandard bei der medikamentösen Behandlung der überaktiven Blase war. Das ist eine Substanz, die in der Wirksamkeit nicht so leicht zu übertreffen ist und zumindest in seiner Retardformulierung als sehr gut verträglich gilt.

Damit bin ich auch schon am Ende meiner Ausführungen. – Vielen Dank für die Aufmerksamkeit.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Tuschl. Ich habe zunächst einmal eine Frage: Sie haben diese 30 bis 60 Prozent bei der Studienpopulation erwähnt. Nur zur Klarstellung – da geht es im Grunde um die Dranginkontinenz –: Sind die 30 bis 60 Prozent diejenigen, bei denen das Phänomen noch nicht auftritt, oder wie muss ich sie zuordnen?

Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma): Bei der Behandlung der überaktiven Blase müssen wir ja unterscheiden zwischen den Patienten, die zu Beginn der Behandlung schon unter einer wirklichen Inkontinenz leiden, und denen, die nur eine Drangsymptomatik haben. In der Auswertung, die das IQWiG als fehlend moniert hat, ging es darum, dass Patienten, die zu Studienbeginn keine Inkontinenz, sondern nur eine Drangsymptomatik hatten, unter der sie litten, trotzdem auf Inkontinenzparameter ausgewertet werden. Und diese 30 Prozent sind eben die Patienten, die sozusagen zu Studienbeginn noch nicht inkontinent sind und trotzdem nach Meinung des IQWiG auf diese Parameter untersucht werden sollten.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. – Sie haben bei dem Thema „Nebenwirkungen“ den Ball schon in die Reihen der Kliniker gespielt. Ich wende mich jetzt an die hier anwesenden Kliniker. Gibt es zu diesem Thema von Ihnen noch ergänzende Bemerkungen? – Frau Angermund, bitte.

Frau Dr. Angermund (BBZ München): Ich spreche hauptsächlich von der praktischen und klinischen Erfahrung mit Patienten und Patientinnen, die eine überaktive Blase haben, das heißt, sie gehen sehr häufig und auch nachts und schaffen es kaum zur Toilette. Da haben wir ein ganz großes Patientengut, das schon älter ist, und diese Patienten haben sehr viele Medikamente, die auch anticholinerge Nebenwirkungen haben, sprich Mundtrockenheit und Schleimhauttrockenheit allgemein. Das sind eigentlich Patienten, die sozial noch sehr aktiv sind, aber die gerade die Schleimhauttrockenheit im Alltag sehr einschränkt, durch Medikation, durch zusätzliche Sickerproblematiken. Das ist mein Kommentar zu der Mund- oder Schleimhauttrockenheit, und da sehe ich einen ganz großen Be-

nefit. Wir haben jetzt mittlerweile schon an die 90 Patienten damit behandelt und in dieser Beziehung durchgehend einen hervorragenden Benefit gesehen. – Danke.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke. – Herr Professor Hampel hat sich gemeldet.

Herr Prof. Dr. Hampel (Urologische Klinik, Universität Mainz): Mein Hinweis geht in eine ähnliche Richtung. Auch ich wollte noch einmal die Polypharmazie der Patienten ein bisschen in den Vordergrund rücken und darauf hinweisen, dass auch mit einer Indikation außerhalb der Blasenüberaktivität viele Medikamente bei älteren Patienten im Einsatz sind, die anticholinerge Partialwirkungen entfalten. Das bedeutet, dass diese Patienten mit einer gewissen anticholinergen Vorlast in die Therapie hineingehen, die möglicherweise schon eine Mundtrockenheit hervorgerufen hat, aber wohl zu einer sehr viel stärkeren Mundtrockenheit führen würde, falls man in dem Fall ein Anticholinergikum zur Bekämpfung der Drangsymptomatik einsetzen würde. Also auch vor dem Hintergrund einer hohen anticholinergen Vorlast, die die Patienten oft schon in die Therapie mitbringen, ist es überaus sinnvoll, ein Medikament einzusetzen, das diese Nebenwirkung eben nicht hat.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. – Jetzt hat sich noch Herr Professor Jünemann gemeldet.

Herr Prof. Dr. Jünemann (Deutsche Kontinenz Gesellschaft): Ich glaube, ich brauche dem nichts hinzuzufügen, was die Problematik der Mundtrockenheit, sprich der Nebenwirkung der Anticholinergika, angeht.

Vielleicht nur ein Punkt, der bis dato noch nicht genannt wurde. Schaut man sich jetzt rein die Studienprotokolle all der Anticholinergika an, die in den letzten Jahren zugelassen wurden, dann zeigt sich – und das bestätigt sich ja auch im klinischen Alltag –, dass nach circa neun Monaten die Therapie abgebrochen wird. Wir wissen nicht genau, was die Patienten tun, ob sie sich einem anderen Medikament widmen – das tun tatsächlich die meisten; aber auch dieses Medikament wird in der Regel nur wenige Monate eingesetzt – und ob sie dann inkontinent bleiben. Was die Patientinnen und Patienten damit tun, bleibt jedenfalls unklar. Das heißt also, Mundtrockenheit ist im Grunde genommen der zentrale Punkte für den Erfolg einer Therapie, weil er bei den Anticholinergika, die heute eingesetzt werden, häufig dazu führt, dass die Therapie seitens der Patienten beendet wird. Häufigstes Präparat, das leider in Deutschland immer noch auf Platz eins steht, ist Oxybutinin. Dort ist Mundtrockenheit bei circa 50 Prozent der Patienten zu erwarten. Das ist der eine Punkt.

Der andere zum Thema Vergleichbarkeit: Es wurde in diesem Fall Tolterodin als Präparat gewählt. Wenn man sich die Bewertung, und zwar in der Kurzzusammenfassung des IQWiG, einmal anschaut, dann stellt man fest, dass eine Gleichstellung der unterschiedlichsten Anticholinergika vorgenommen wird, unter anderem auch Flavoxat. Ich muss sagen, ich bin erschüttert, dass man solche Präparate überhaupt noch aufführt. Die sind so uralt, die haben überhaupt gar keinen Nutzen bewiesen. Und ich frage mich tatsächlich, wer dieses Statement zusammengefasst hat. – Vielen Dank.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Die letzte Frage kann ich jetzt nicht beantworten. Vielleicht kann Herr Vervölgyi gleich noch etwas dazu sagen, auch was die Auswertung angeht. Herr Vervölgyi, ich habe Sie auf der Liste drauf, aber ich würde gerne mal die Reihe der Kliniker durchgehen. Es hat sich noch Herr Professor Tunn gemeldet.

Herr Prof. Dr. Tunn (AGUB der DGGG): Die Patienten, die andere Medikation wegen anderer Grunderkrankungen erhalten, die anticholinerge Effekte haben, sind ja eigentlich die Patienten, die wahrscheinlich auf eine anticholinerge Therapie gar nicht so gut ansprechen, weil die anderen Medika-

mente als Begleitwirkung die Reizblasenproblematik nie verbessert haben. Deshalb sind wir als Kliniker froh, dass wir jetzt einen völlig neuen Therapieansatz haben, dass wir nämlich beta-3-sympathikomimetisch behandeln können. Das heißt, die therapeutische Lücke für all die Patienten, die auf Anticholinergika gar nicht ansprechen bzw. Kontraindikationen für diese Therapie haben, und für all die Patienten, die Demenzerkrankungen haben, die mit einem Acetylcholin-Mangel einhergehen, oder auch primär für eine anticholinerge Therapie nicht infrage kommen, können wir jetzt mit Mirabegron füllen. Das ist für uns als Kliniker ein ganz, ganz wichtiger Baustein.

Wir können nur auf zwei Monate Anwendung zurückblicken. Wir selber haben an der Klinik ungefähr 80 Patienten betreut und bisher keine Kontraindikation gesehen. Dabei haben wir erst einmal ein sehr hochselektives Kollektiv behandelt, nämlich genau die Patienten, die anticholinerg bisher nicht einstellbar gewesen sind bezüglich ihrer Reizblasenbeschwerden, bzw. die Patienten, die primär schon eine Kontraindikation für eine anticholinerge Therapie haben. Das ist hier nicht nur die Mundtrockenheit, sondern das sind viele ältere Patienten, die primär schon mit einer Obstipation in die Sprechstunde kommen bzw. Demenzerkrankungen haben bzw. schon verschiedene Medikamente mit anticholinergen Nebenwirkungen einnehmen.

Die Symptomatik „Inkontinenz“ dürfen wir nicht überbewerten im Vergleich zu den Patienten, die eben noch nicht inkontinent sind. Das ist internationaler Standard, dass Patienten mit Reizblasenbeschwerden auch Patienten sind, die eben – in Führungsstrichen – nur eine Pollakisurie oder nur eine Nykturie haben. Mir sind ja die sekundären Schäden, die auftreten, wenn die ältere Patientin nachts fünfmal auf Toilette gehen muss, stürzt, eine Oberschenkelhalsfraktur bekommt – das sind die Sekundärschäden, die auftreten bei Patienten mit diesen Reizblasenbeschwerden. Deshalb haben sie die gleiche Wertigkeit, eben entsprechend medikamentös behandelt zu werden.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, schönen Dank. – Herr Vervölgyi, es war schon etwas her, dass Sie sich gemeldet hatten. Ich bitte noch einmal um Nachsicht, ich wollte erst einmal die Kliniker zu Wort kommen lassen. – Sie haben das Wort

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe zwei Anmerkungen und eine Frage. Die erste Anmerkung bezieht sich auf die Mundtrockenheit. Ich denke nicht, Herr Tuschl, dass wir die Mundtrockenheit bagatellisieren wollen. Das können Sie vielleicht auch daran sehen, dass wir immerhin zu diesem Endpunkt einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet haben. Wir sind uns der Relevanz dieses Endpunktes durchaus bewusst.

Zweite Anmerkung zu den Inkontinenz- und Dranginkontinenzendpunkten bezogen auf die Gesamtpopulation: Ich denke, dass es hier auf gar keinen Fall zu einer Verzerrung kommt oder impliziert werden soll, dass die Inkontinenz induziert wird durch Mirabegron oder Tolterodin. Wir sind hier im randomisierten Vergleich, und jeder Einfluss, den die Medikamente haben, ist eigentlich aufgrund dessen, dass die Population von Beginn an strukturreich ist, auf die Medikamente zurückzuführen. Von daher ist es, glaube ich, durchaus nicht unmöglich, dass Patienten in einer Studie, die wie die 049 immerhin ein Jahr dauert, auch Inkontinenz entwickeln. Auch bei diesen Patienten möchte man natürlich wissen, wie sie sich unter den verschiedenen Medikamenten entwickeln.

Ich habe noch eine Nachfrage, und zwar: Sie hatten ja Daten nachgereicht. Im Gegensatz zu den Ergebnissen, die Sie im Dossier dargelegt haben, zeigt sich bei der Inkontinenz jetzt ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von Mirabegron, zumindest was das Konfidenzintervall angeht. Der korrespondierende p-Wert dazu weicht doch sehr davon ab; er ist bei Dranginkontinenz in der Studie 049 bei 0,74. Da das Konfidenzintervall den Nulleffekt nicht überdeckt, spricht man also von einem signifikanten Unterschied. Können Sie erklären, worauf diese Diskrepanz zurückzuführen ist?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wer antwortet auf die Frage vom IQWiG? – Herr Stölzel, ich sehe, Sie haben sich bereit gemacht. Sie haben das Wort.

Herr Stölzel (Astellas Pharma): Die Inkontinenzdaten sind gewöhnlich nicht normalverteilte Daten, weil es Zählraten sind. Von daher haben wir hier zur Berechnung des p-Wertes eine Rang-ANCOVA-Analyse durchgeführt, also ein nichtparametrisches Verfahren, das, wie wir denken, den Daten eher angemessen ist. Die Konfidenzintervalle haben wir allerdings mithilfe der ANCOVA berechnet; von daher gibt es hier die Diskrepanz zwischen den p-Werten und den Konfidenzintervallen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Vervölgyi, wollen Sie etwas dazu sagen, und wenn ja, wie gehen Sie damit um?

Herr Dr. Vervölgyi (IQWiG): Wie wir damit umgehen, weiß ich noch nicht. – Aber noch einmal eine kurze Nachfrage: Im Dossier ist es nicht so. Da korrespondieren die p-Werte tatsächlich sehr gut mit den Konfidenzintervallen; bei den nachgereichten Unterlagen in einigen Studien überhaupt nicht. Das wundert mich doch.

Herr Stölzel (Astellas Pharma): Im Dossier haben wir auch für die p-Werte die ANCOVA verwendet. In den nachgereichten Analysen haben wir uns an die Methodik gehalten, die wir auch in den Studienberichten verwendet haben.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Das lasse ich jetzt mal so stehen. – Herr Vervölgyi noch einmal.

Herr Dr. Vervölgyi (IQWiG): Wenn ich mir die Angaben im Dossier angucke, dann sehe ich, dass auf Seite 101 steht, dass die p-Werte mit einer stratifizierten Rang-ANCOVA gerechnet worden sind. Das stimmt also nicht ganz überein, oder?

Herr Stölzel (Astellas Pharma): Wenn ich mich recht entsinne, steht das in einer Fußnote. Die Fußnote besagt, dass die p-Werte im Studienbericht mit der Rang-Kovarianzanalyse berechnet worden sind, aber in der Tabelle 4-27 sind sie entsprechend der ANCOVA berechnet worden.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Vervölgyi, ist das zufriedenstellend erklärt? – Okay. Ich schaue in die Runde. – Frau Müller, Sie haben das Wort.

Frau Dr. Chr. Müller: Ich wollte eigentlich eine Frage an die Kliniker stellen, aber ich habe nun auch eine kurze Zwischenfrage an Sie als pharmazeutischen Unternehmer zu diesem Exkurs, der ja relevant ist für die Frage, ob wir die nachgereichten Daten berücksichtigen können.

Soweit ich dem folgen konnte – ich weiß nicht, ob ich dem richtig folgen konnte –, haben Sie im Dossier und jetzt bei den nachgereichten Daten für Inkontinenzdaten, von denen Sie sagen, die sind in der Regel nicht normalverteilt, im Dossier ein Verfahren verwendet, als ob es normal verteilt wäre, und bei den nachgereichten Daten ein anderes Verfahren für denselben Endpunkt. Habe ich das richtig verstanden? Es geht jetzt nicht um die Konfidenzintervalle, sondern um die p-Werte. Ist das richtig? Und wenn Sie das bestätigen können, wäre ich Ihnen dankbar, wenn Sie erklären könnten, warum. Ich kann da im Moment nicht folgen. Haben Sie sozusagen eine Ungenauigkeit korrigiert, oder sind da inzwischen neue Erkenntnisse bezüglich der Normalverteilung generiert worden?

Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma): Es stimmt, es sind unterschiedliche Methoden verwendet worden, aber wie Herr Stölzel eben schon ausgeführt hat, ist bei der Darstellung der Inkontinenzpa-

parameter im Dossier nur die Population ausgewertet worden, die zu Studienbeginn inkontinent war. Diese Population verteilt sich natürlich anders als die Population, die das IQWiG jetzt nachgereicht haben wollte, weil dort natürlich inkontinente und nichtinkontinente Patienten in der Gesamtpopulation zusammengefasst worden sind.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Nachfrage von Frau Müller.

Frau Dr. Chr. Müller: Sie gehen also sozusagen davon aus, dass die Population der Patienten, die als Baseline-Charakteristikum schon Inkontinenz gezeigt haben, normal verteilt war bezüglich des Endpunktes, aber nicht sozusagen die Gesamtpopulation.

Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma): Nein, die sind auch nicht gleich bzw. ganz normal verteilt, aber die Population setzt sich natürlich völlig anders zusammen. Sie werten ja in den Daten, die wir für die Stellungnahme nachgereicht haben, jetzt auch Patienten aus, die gar keine Inkontinenz haben. Das ist ja das, was das IQWiG bemängelt hat, auch wenn es nach internationalem Standard in unseren Augen, gelinde gesagt, Unsinn ist.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Müller, das ist die Diskussion um das Thema Gesamtpopulation und Teilpopulation. Das ist das, was Herr Tuschl am Anfang schon angesprochen hat, nämlich diese 30 bis 60 Prozent.

Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma): Ja. – Ich glaube, es würde Sinn machen, vor allem die akademischen Kliniker zu dieser Fragestellung noch einmal zu hören. Es macht ja durchaus Sinn, denke ich, dass in einer Auswertung, die wir hier für eine so wichtige Bewertung zugrunde legen, die Standards auch zugrunde gelegt werden, die international üblich sind.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Falls sich jetzt gleich Kliniker äußern möchten, können Sie sich gerne melden und kommen zu Wort. – Frau Müller, wollen Sie jetzt die zweite Frage anhängen? – Frau Elixmann, auch Sie hatten sich gemeldet, geht es da noch einmal um diesen Themenkreis?

Frau Dr. Chr. Müller: Ich würde an Frau Elixmann übergeben. Für mich ist es noch nicht ganz erschöpfend beantwortet. Die zweite Frage, die sich auf klinische Aspekte bezieht, würde ich im Moment zurückstellen, bis das diskutiert ist.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, gut. – Frau Elixmann.

Frau Elixmann: Auch ich habe es noch nicht so ganz verstanden; deswegen auch von meiner Seite noch einmal die Rückfrage: Wenn Sie schon bei der ursprünglichen Population keine Normalverteilung annehmen, warum haben Sie dann die ANCOVA gewählt und nicht da auch schon die Rang-ANCOVA-Analyse?

Herr Stölzel (Astellas Pharma): In den Studienberichten hatten wir auch schon die Rang-ANCOVA verwendet. Im Dossier, sozusagen als Vorbereitung für die Metaanalysen, haben wir dann die ANCOVA verwendet. Und bei den nachgereichten Analysen haben wir den p-Wert jetzt wieder mit der an sich eher mehr konservativen Rang-ANCOVA berechnet, weil diese Rang-ANCOVA nicht von einer Verteilung ausgeht und daher letztendlich eigentlich das konservativere Verfahren ist.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Nachfrage von Frau Müller.

Frau Dr. Chr. Müller: Man kann sozusagen sagen, Sie haben das noch einmal etwas genauer gemacht im Vergleich zu der Darstellung im Dossier, und das war nicht wirklich abhängig davon, ob es jetzt die Subgruppe oder die Gesamtpopulation war, sondern das war – so könnte man sagen – eine Korrektur, die Sie im Studienbericht schon ähnlich vorgenommen haben, so eine Art Grenzfall zwischen Normalverteilung und Nichtnormalverteilung.

Herr Stölzel (Astellas Pharma): Von Korrektur würde ich jetzt nicht sprechen. Es ist letztendlich die – sagen wir mal – eher konservativere Methodik.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Professor Hampel, Sie hatten sich zwischenzeitlich gemeldet. Wollen Sie sich zu dieser Thematik äußern?

Herr Prof. Dr. Hampel (Urologische Klinik, Universität Mainz): Ja, ich würde mich ganz gern dazu äußern, weil ich auch schon in meiner schriftlichen Stellungnahme zu diesem Punkt von klinischer Seite Stellung bezogen habe.

Ich habe in der schriftlichen Stellungnahme ausgeführt, dass bei den Vergleichssubstanzen, bei den Mitbewerbersubstanzen zur Indikation OAB in den Zulassungsstudien keinesfalls diese Population mit erwähnt worden ist. Einzige Ausnahme ist die Darifenacin-Zulassungsstudie, die aber als Einschlusskriterium in die Studie Dranginkontinenz aufgenommen hatte. Soweit man aber in Zulassungsstudien die OAB, also die Blasenüberaktivität, mit oder ohne Inkontinenz in die Studienpopulation aufnahm, ist hinterher eine Subgruppenanalyse nur dann erfolgt, wenn auch das Symptom Inkontinenz auftrat. Also es ist wirklich eine einmalige Novität, dass hier die Gesamtpopulation gefordert wird.

Es wird damit auch impliziert, dass, sollte eine Inkontinenz im Laufe des kurzen Studienintervalls auftreten, es automatisch eine Dranginkontinenz sein muss. Das ist aber gar nicht der Fall. Das Studiendesign ermöglicht es nicht, zwischen einer vielleicht zufällig mitaufgetretenen Belastungsinkontinenz und einer Dranginkontinenz zu unterscheiden. Es würden also Inkontinenzsymptome völlig falsch bewertet werden, falls sie im Rahmen des Studienintervalls aufträten. Insofern ist auch die Bewertung der Ergebnisse, wie sie auch ausfallen mögen – ich habe ja die anderen Ergebnisse gar nicht gesehen –, sehr mit Vorsicht zu genießen, da man eben von der Methodik her gar nicht in der Lage ist, zu unterscheiden zwischen einer Dranginkontinenz, die ja mit Mirabegron behandelt werden soll, und einer anderen Harninkontinenz, wie sie durchaus auftreten kann, also Belastungsinkontinenz, Überlaufinkontinenz in Form eines Harnverhaltes und sonstige Formen der Inkontinenz. Also diese Analyse ist nicht nur unüblich, sondern sie ist eigentlich hinterher auch nicht interpretierbar.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Dazu Herr Vervölgyi, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Also, ob dies wirklich unüblich ist, da bin ich mir gar nicht so sicher, weil in der Studie 044 tatsächlich eine solche Analyse auf Basis der Gesamtpopulation durchgeführt worden ist. Das war da auch a priori geplant. Dass es ganz unüblich ist, das möchte ich eher in Frage stellen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich habe das auch so empfunden; das ist erst einmal eine Positionierung von Herrn Professor Hampel. Wie der Ausschuss damit umgeht, wird sicherlich die spätere Diskussion dann erweisen. – Frau Müller, Sie hatten sich gemeldet. Zum zweiten Aspekt oder noch einmal zu dieser Thematik?

Frau Dr. Chr. Müller: Ich wollte noch einmal Herrn Professor Hampel bzw. die anderen anwesenden Kliniker fragen. Sie haben ja gerade ein Stichwort gebracht. Die Diskussion ging ja länger darum, ob es halbwegs realistisch wäre, dass sich möglicherweise im Verlaufe einer Behandlung bei Patienten

mit einer überaktiven Blase eine Inkontinenz entwickelt, die sie vorher nicht hatten. Das, was mir als Laien erst einmal in den Kopf kam, war die Frage der Überlaufblase, was Sie ja jetzt auch angesprochen hatten, also ob das etwas ist, was – so könnte man sich das als Laie vorstellen – unter einer Therapie, die vielleicht sehr effektiv ist, möglicherweise entstehen könnte. Wenn Sie dazu vielleicht noch etwas sagen könnten, wäre das hilfreich.

Unabhängig davon eine andere Frage an die Kliniker: Sie hatten ja Patienten mit Kontraindikation für Anticholinergika und auch mehrfach, was ich sehr wichtig finde, die Frage der Multimedikation, gerade bei betroffenen älteren Patienten, angesprochen. Könnten Sie vielleicht noch einmal ein bisschen neben der Mundtrockenheit und der Frage, ob es dadurch Therapieabbrüche gibt, was ja hier nicht nachgewiesen ist, etwas zum Themenkomplex des anticholinergen Syndroms insgesamt sagen? Wir haben ja wirklich nur bei der Mundtrockenheit etwas gesehen, aber das ist ja ein sehr gravierender Punkt. Könnten Sie sich dazu vielleicht noch einmal äußern?

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wer antwortet? Frau Müller hat angesprochen, was teilweise in schriftlichen Stellungnahmen angesprochen wurde, nehme ich an, wie Engwinkelglaukom, Restharnbildung und und und. – Herr Hampel, wollen Sie beginnen?

Herr Prof. Dr. Hampel (Urologische Klinik, Universität Mainz): Zum einen ist neben der Überlaufinkontinenz noch ein weiterer wichtiger Faktor in so einer Studie zu erwarten. Das ist die Mobilitätseinschränkung. Dranginkontinenz wird ja nur dadurch zur Dranginkontinenz, dass sich entweder die Symptome verschlechtern, sich die Vorwarnzeit noch weiter verkürzt oder aber die Mobilität des Patienten abnimmt. Wenn durch irgendwelche Probleme im Extremitätenbereich die Toilette nicht mehr beizeiten erreichbar ist, dann müssen sich die Symptome überhaupt nicht verschlechtern haben, und trotzdem wird der dranggeplagte Patient auf einmal zum dranginkontinenten Patienten, weil er nicht mehr mobil genug ist, um auf die Toilette zu kommen. Auch das ist ein Verzerrungsfaktor, der möglicherweise auf die Wirkung des Medikamentes zurückgeführt wird, was aber gar nicht zulässig ist. Also auch das könnte während der Studienphase passieren.

Was die andere Sache angeht: Die Polypharmazie im Alter hat ja noch andere Nebenwirkungen – Professor Tunn hat es angesprochen –, kognitive Funktionseinschränkungen zählen dazu. Ich habe das in meiner schriftlichen Stellungnahme auch so ausgeführt, dass das bei alten Menschen den Unterschied zwischen häuslicher Selbstversorgung und Heimunterbringung ausmachen kann, wenn in bester Intention zu den fünf anticholinerg wirkenden Medikamenten noch ein sechstes obendrauf gepackt wird. Das ist nicht zu befürchten mit Mirabegron.

Und zu dem, was Professor Jünemann schon sagte, nämlich dass die meisten Patienten im Laufe ihrer Therapie das Medikament absetzen: Da gibt es Analysen, die zeigen, dass das etwa ein Drittel der Patienten wegen der Nebenwirkungen tun. Ein weiteres Drittel tut es aber wegen nicht zureichender Wirksamkeit. Und da ist es halt wenig sinnvoll, ein zweites Anticholinergikum zum ersten dazugeben; da potenzieren sich höchstens die Nebenwirkungen, ohne dass die Wirksamkeit besser ist. Hier bietet aber Mirabegron einen weiteren Zusatznutzen, da es möglicherweise durch Synergieeffekte einen Patienten bei der Therapie hält, der sonst wegen fehlender Wirksamkeit abgebrochen hätte. Man kann also Kombinationstherapien durchspielen, was mit zwei Anticholinergika so nicht funktioniert, weil die anderen Nebenwirkungen – Obstipation, Akkommodationsstörungen – kumulieren können, ohne dass der Patient wirklich einen wesentlichen Vorteil in Bezug auf die Effektivität hat.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Professor Hampel. – Herr Professor Jünemann hatte sich gemeldet. Sie haben das Wort.

Herr Prof. Dr. Jünemann (Deutsche Kontinenz Gesellschaft): Dem möchte ich gar nichts hinzufügen; das ist erschöpfend dargestellt von Herrn Hampel.

Sie hatten dann konkret nach der Überlaufblase gefragt. Überlaufblase ist eigentlich etwas, was ich weniger erwarten würde. Sie denken jetzt, es ist so effektiv, dass wir eine Blasenlähmung erwarten können und dann die Patienten nicht mehr urinieren können. Das ist grundsätzlich richtig, das könnte passieren – aber auch bei den Anticholinergika. Wo wir das in der Tat sehen, ist bei Botulinumtoxin. Da müssen Sie damit rechnen, ganz konkret, auch wenn die Zahlen sehr gering sind, sodass ich das primär nicht erwarten würde, es gehört aber differentialdiagnostisch – wenn ich unterscheiden will, welche Inkontinenz sich denn im Laufe einer Therapie entwickelt hat – natürlich dazu, wie von Herrn Professor Hampel ausgeführt.

Die wesentliche Inkontinenz, die, wenn sie überhaupt im Rahmen einer Behandlung oder im Rahmen eines Studienprotokolls auftreten sollte, ins Gewicht fällt und die ich in die Überlegung mit einbeziehen würde, wäre eine Belastungsincontinenz im Vergleich zu einer Drangincontinenz oder eben überaktiven Blase, wobei auch beides gemeinsam auftreten kann. Das wäre und würde mir logisch erscheinen.

Der Ansatz bezüglich Gesamtpopulationen ist interessant; das muss ich sagen. Es ist tatsächlich so: Es gab einzelne Studien, wo das gemacht wurde, wo man Gesamtpopulationen betrachtet hat. Aber wenn man sich jetzt einmal die Studienlage weltweit zu unterschiedlichen Anticholinergika anschaut, dann stellt man klar fest: Diese Überlegung wird gar nicht angestellt; denn normalerweise würde man ja auch jemanden, der trocken und kontinent ist, nicht fragen, wie viele Windeln oder wie viele Vorlagen oder aufsaugende Hilfsmittel er pro Tag verwendet. Wenn Sie das dann auswerten wollen, dann ist vorher Null und hinterher Null; da haben Sie keinen Unterschied. Das heißt, eigentlich kommt man – das ist auch das, was Herr Hampel noch einmal zum Ausdruck bringen wollte – in der Endauswertung etwas ins Schleudern – das ist ja offensichtlich hier auch der Fall –, weil man ja letztendlich etwas abfragt, was vorher gar nicht vorhanden war. Die Wahrscheinlichkeit, dass das binnen 12 oder 42 Wochen auftritt, ist relativ gering.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Professor Jünemann. – Frau Angermund.

Frau Dr. Angermund (BBZ München): Ich möchte noch hinzufügen – es wird hier ja alles sehr schön ausgeführt -, dass viele ältere und auch neurologische Patienten, unter anderem Parkinsonpatienten, die ich betreue, schon eine sehr große anticholinerge Last haben und sehr häufig schon vor Therapiebeginn unter Restharn oder moderatem Restharn, der noch tolerabel ist, und auch Nebenwirkungen anticholinergischer Art leiden. Sehr häufig haben sie auch schon kognitive Einschränkungen. Aus diesem Grund sehe ich da einen ganz großen Benefit, weil auch ich schon gesehen habe – das sind natürlich keine Studien, sondern ist meine klinische Erfahrung in den letzten Monaten –, dass der Restharn sogar zurückgegangen ist. Das heißt, ich habe Patienten gesehen, auch in der urodynamischen Untersuchung, die vor Beginn der Therapie mit Mirabegron einen moderaten Restharn hatten, der nachher weniger wurde.

Bei Patienten mit hoher anticholinergischer Last, gerade Parkinsonpatienten, bin ich derart eingeschränkt, dass ich gar keine ausreichend hohe therapeutische Dosis des Anticholinergikums geben kann; da bin ich schon mal limitiert.

Mit dem anderen Therapieansatz habe ich die gute Erfahrung gemacht, dass ich eigentlich all diese ganzen Nebenwirkungen nicht habe. Das heißt, Restharn, Obstipation, die die Parkinsonpatienten auch sehr häufig haben, und kognitive Einschränkungen – diese befürchten ja auch die Neurologen

und die Geriater – habe ich nicht. Deswegen sehe ich es als eine ziemliche Bereicherung gerade bei den älteren Patienten, zum Beispiel mit Parkinson.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Zum Verfahren: Herr Mayer, ich habe gesehen, dass Sie sich gemeldet haben, aber ich würde gerne erst einmal den Themenkreis abschließen. – Frau Müller, es hatte sich noch Professor Tunn gemeldet. Wollen Sie jetzt zwischenfragen oder diese Meldung erst zulassen? – Herr Professor Tunn, wenn Sie sich noch mal äußern würden.

Herr Prof. Dr. Tunn (AGUB der DGGG): Ich möchte das Thema Blasenentleerungsstörung und Überlaufblase doch noch einmal ansprechen und ergänzend zu Professor Jünemann sagen, dass wir schon Patienten unter anticholinergen Therapien mit Harnverhalt sogar klinisch aufnehmen mussten. Das ist ein relevantes Thema, rein pharmakokinetisch ja auch gut zu verstehen. Für die Blasenentleerung brauchen wir halt Parasympathikus, mit dem Ruhigstellen funktioniert das schlechter. Mit einer sympathikomimetischen Therapie beeinflussen wir den Parasympathikus nicht. Sicherlich ist immer das Gleichgewicht zwischen beiden für die Entleerung der Blase ganz wichtig, aber es ist halt rein pharmakokinetisch unter anticholinergischer Therapie wesentlich wahrscheinlicher, dass wir eine Entleerungsstörung mit provozieren, was wir bei einem Beta-Sympathikomemetikum eben nicht machen. Das beobachten wir auch, und im klinischen Alltag haben wir viele Patienten, die mit einer kompensierten Entleerungsstörung und einer überaktiven Blase zu uns kommen. Die ersten zwei Monate Therapieerfahrung in diesem Sommer zeigen, dass die Patienten von Mirabegron wirklich profitieren.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Angermund, wollen Sie ergänzen?

Frau Dr. Angermund (BBZ München): Ich würde gern noch etwas ergänzen. Der Wirkmechanismus von Mirabegron ist ja so, dass es nicht auf die Entleerungsphase der Blase einwirkt, und wir haben ja auch als Nebenwirkung der Restharnbildung sehr häufig Harnwegsinfekte. Wir wissen ja, wenn Restharn entsteht, neigen die Patienten eher zu Harnwegsinfekten. Da kommt meines Erachtens ein Problem, mit dem wir immer mehr zu kämpfen haben: Da ist einmal die Entwicklung der multiresistenten Keime, die wir bei Harnwegsinfekten haben, also bei Restharnbildung. Und das andere ist, dass wir oft sehen, dass es, wenn jemand einen Restharn hat und er vielleicht in der Praxis draußen nicht ausreichend kontrolliert wird, als Therapieversagen gewertet wird. Was das heißt, wenn jemand Restharn hat, kann man sich gut vorstellen: Er hat immer wieder etwas in der Blase und hat weiter eine Reizblase, obwohl das Medikament wirkt. Das liegt mir auch am Herzen, dass man gerade wegen der Harnwegsinfektionen, die ja ein zunehmendes, ganz signifikantes Problem bei uns sind, darauf hinweisen sollte, dass Mirabegron nicht auf die Entleerungsphase wirkt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, schönen Dank. – Frau Müller, Nachfrage oder weiterer Themenkomplex?

Frau Dr. Chr. Müller: Dazu, einfach noch einmal, um das zusammenzufassen. Nach dem, was Sie jetzt ausgeführt haben – da waren ja ein bisschen unterschiedliche Gewichtungen – würde ich das so verstehen, dass man bezüglich der Inkontinenz sogar mit einem Vorteil bei Mirabegron für Patienten rechnen müsste, die vorher nicht inkontinent waren. Insofern wäre es natürlich dann doch interessant gewesen, wenn man die ganze Population angesehen hätte, wo doch vom Pathomechanismus Grund zur Annahme besteht, dass Patienten, die vorher nur eine Drangsymptomatik haben, aber noch keine Inkontinenz – das wäre so ein bisschen eine Übergangssache –, möglicherweise sozusagen durch eine zu starke Wirkung bei den Anticholinergika eher eine Inkontinenz entwickeln, in welcher Form auch immer, zum Beispiel im Sinne einer Überlaufblase; ich sage das einmal nur so als Anmerkung.

Das spricht für mich eher dafür, dass es eigentlich doch interessant ist, die Gesamtpopulation anzusehen, also nicht bloß diese Gruppe, die zu Beginn schon eine Inkontinenz hatte.

Zu den anderen Punkten, die Sie aus Ihrer klinischen Erfahrung angesprochen hatten: Diese sind sehr nachvollziehbar und betreffen, denke ich, auch alle ganz wichtige Aspekte. Gerade kognitive Einschränkungen bei den Patienten, Multimedikation, Restharnbildung, Infektionen usw. sind alles Dinge, die sehr interessant sind, und es ist sozusagen eine Vorstellung, wo man sich denkt: Okay, das wirkt so, das müsste/würde man erwarten. – Sie selbst haben es ja auch teilweise gesehen.

Jetzt noch einmal die Frage an den pU: Welche Vorteile, die über Mundtrockenheit hinausgehen, also bzgl. Therapieabbrüche – das war ja auch ein ganz wichtiges Thema –, unerwünschte Ereignisse anderer Natur usw., sehen Sie mit den jetzt hier vorgelegten Daten belegt? Auf der Grundlage müssen wir ja entscheiden.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Das war jetzt ein vorgezogenes subjektives persönliches Resümee von Frau Müller. Wer will darauf antworten? - Herr Franzen, Sie haben sich gemeldet.

Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma): Das ist natürlich immer – ich gebe Ihnen recht – die Problematik der klinischen Studien. Vielleicht kann man es am besten am Beispiel der Mundtrockenheit erläutern. Ich glaube, Sie haben es eben auch schon einmal erwähnt.

Einerseits sehen wir ja den deutlichen Vorteil bei der Mundtrockenheit. Wenn man aber den anderen Parameter, der da in diesem Zuge erhoben worden ist – das heißt, wie viele Patienten haben jetzt die Studie abgebrochen wegen der Mundtrockenheit – betrachtet, sehen wir andererseits keinen Unterschied zwischen Tolterodin und Mirabegron. Das ist das, was die Daten erst einmal hergeben.

Ich gebe nur zu bedenken: Letztendlich gibt natürlich so eine Studiensituation nicht den klinischen Alltag wider. Der Patient ist in einer Studie und wird natürlich im Rahmen einer Studie dann doch anders vom Arzt betreut als jemand, der im klinischen Alltag ein Medikament verschrieben bekommt. Die Motivation, die der Arzt in der Betreuung dem Patienten gegenüber aufwendet, indem er ihn während der Studienlaufzeit motiviert, doch seine Medikation weiter zu nehmen, allein schon durch die regelmäßigen Visits, in denen der Patient ja wieder im Studienzentrum gesehen wird und bei denen sozusagen auch eine Interaktion zwischen Arzt und Patient stattfindet, ist natürlich in der Studiensituation eine andere, sodass es nicht verwunderlich ist, dass in so einer Studie die Studienabbruchzahlen wegen Mundtrockenheit möglicherweise sehr viel geringer sind, als es in der klinischen Realität der Fall ist, wo der Patient das Medikament verschrieben bekommt, möglicherweise längere Zeit nicht mehr zum Arzt geht oder möglicherweise bei einem anderen Arzt weiterbetreut wird und und und. Also einfach diese Unterschiede erklären, wie ich glaube, sehr gut, dass auf der einen Seite die Kliniker und auch die Daten, die wir aus der Literatur kennen, klar belegen, dass unter Anticholinergika mindestens ein Drittel der Patienten wegen diesen Nebenwirkungen die Therapie abbrechen, man das aber auf der anderen Seite in so einer Studiensituation nicht so sieht.

Die anderen Parameter sind für mich klinisch alle gut nachvollziehbar; da sehen wir aber in den Studien auch keinen Unterschied. Wir können jetzt also nicht sagen, dass wir durch die Studiendaten belegen können, dass unter Mirabegron weniger Harnwegsinfekte aufgetreten wären als unter Tolterodin. Die Effekte, die wir durch Daten belegen können, sind also die, die wir im Dossier dargestellt haben.

Wobei es, wie ich glaube, für die Bewertung eines Medikamentes immer zwei Seiten gibt: Das eine sind die klinischen Daten, die durch Studien belegt sind. Wir müssen aber andererseits für die Bewertung immer auch die klinische Realität im Hintergrund haben.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Franzen. – Herr Mayer, jetzt sind Sie endlich dran. Ich bitte um Nachsicht, aber mir lag daran, den einen Komplex abzuarbeiten.

Herr Dr. Mayer: Einige Sachen sind schon angesprochen worden. Ich möchte es jetzt nur noch einmal resümieren. Auch ich habe jetzt so ein bisschen das Gefühl, dass hier eine gewisse Diskrepanz – das haben Sie ja selber gesagt, Herr Franzen – zwischen der Studie und der Population, mit welcher sie durchgeführt worden ist, und der Realität besteht. Von allen Klinikern haben wir ja unisono quasi ein Loblied auf die Substanz gehört. In der Studie haben wir letztendlich relativ wenige Endpunkte, die diesen Vorteil auch unterstreichen würden. Einerseits mag das auf das mittlere Alter – in der Studie waren die Patienten 60 Jahre alt – zurückzuführen sein; denn die Symptome, so würde ich jetzt sagen, die man im fortgeschrittenen Alter findet, dass die Patienten schon Alzheimer haben, Polypharmazie betrieben wird, sind vielleicht bei Patienten mit einem mittleren Alter von 60 nicht so ausgeprägt wie vielleicht bei den Leuten, die die Kliniker gestellt haben; deren Standardpatient ist ja älter und schon deutlich mit mehr Medikation belastet. Von daher ist das vielleicht der Grund, warum wir hier bei der Mundtrockenheit einen Unterschied haben.

Es wundert mich allerdings, dass hier nirgendwo sonst außer bei der Mundtrockenheit – anticholinerge Symptome sind ja vielerorts zu beobachten – signifikante Unterschiede aufgetreten sind. Zur Obstipation, was ja die zweite häufig genannte, auch von den Klinikern genannte Nebenwirkung ist, sind, soweit ich weiß, im Dossier überhaupt keine Infos dargestellt. Hier ist überhaupt nichts zu beobachten, was ja bei allen Medikamenten ein, ich sage mal, typisches anticholinerges Problem ist. Daher würde ich meine Frage stellen: Ist da wirklich die Studienpopulation adäquat gewählt worden?

Eine zweite Frage habe ich noch an die Kliniker. Vorher wurde, glaube ich, erwähnt, dass es schwer darzustellen wäre, wenn sich im Laufe der Studie eine Inkontinenz entwickelt und wie diese zuzuordnen ist. Gleichzeitig wurde aber während der zwölf Monate Laufzeit der Studie dieser Endpunkt erhoben. Da muss ja auch eine Diskriminierung stattfinden, die dann wohl adäquat akzeptiert wird. Da verstehe ich nicht den Unterschied zwischen „zu Studienbeginn erheben: ja/nein“ und „während der Studie neu auftreten – nicht erkennen oder nicht unterscheiden können“. Meines Erachtens muss das doch auch ein Kliniker, wenn während einer Einjahresstudie so etwas auftritt, unterscheiden können. Wenn nicht, wie konnte er das dann am Anfang bei Einschluss in die Studie?

Das waren jetzt erst einmal meine Fragen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Also zwei Fragen, zwei Richtungen. Zunächst einmal an den pharmazeutischen Unternehmer. – Herr Franzen, Sie wollen antworten? Okay.

Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma): Zur Frage bezüglich der Repräsentativität der Studienpopulation: Das hat man natürlich immer. Die Kliniker – vielleicht können sie gleich noch einen Kommentar dazu abgeben – neigen natürlich dazu, nicht über 80-jährige Patienten in Studien einzuschließen, wenn nicht das Studienprotokoll zwingend vorsieht, sie dürfen nur Personen in eine Studie einschließen, die älter als 80 sind oder wie auch immer. Im Laufe einer Studie können natürlich viele Dinge passieren; das wissen Sie selber.

Ob unerwünschte klinische Ereignisse, wenn sie denn auftreten, mit der Medikation zu tun haben oder nicht, spielt ja in dem Zusammenhang gar nicht die primäre Rolle. So stimmt es sicherlich, dass das in der Realität behandelte OAB-Kollektiv möglicherweise älter und morbider ist als das, was sich dann wirklich in einer Studie abbildet. Das ist aber, glaube ich, die Realität, die für alle Studien in dieser Indikation so gegeben ist. Sie haben schon recht, möglicherweise ist das ein Grund, warum da ein bisschen eine Diskrepanz ist, sich also die Vorteile, die wir jetzt nach einem knappen halben Jahr

Therapie in der Realität sehen bzw. die sich dort zeigen, weitaus größer und gravierender darstellen, als wir es in den klinischen Studien zeigen können.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. – Direkte Nachfrage?

Herr Dr. Mayer: Haben Sie denn etwas geplant, was dem dann vielleicht besser Rechnung tragen würde, sprich wie man, wenn Sie jetzt sehen bzw. das Gefühl haben, das Medikament schlägt ein, belegen könnte, dass es auch so ist, indem man etwa im Rahmen von Folgestudien oder Ähnlichem auch fix Patienten einschließt, die scheinbar wirklich hauptsächlich damit behandelt werden, die älter sind, die Polypharmazie betreiben, die eben die Anticholinergika kriegen? Das heißt, das müssten schon deutlich über 60-jährige Patienten sein, die jetzt Antidementiva gehäuft eingesetzt kriegen. Haben Sie da etwas geplant oder läuft da etwas?

Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma): Laufen tut oder direkt geplant ist da jetzt noch nichts, aber es wird sicherlich mehrere Studien geben, die bestimmte Patientenkollektive im Auge haben, Patienten mit hoher anticholinergischer Vorlast, neurologische Symptomatik, ältere vielleicht. Aber Sie wissen ja selber, wie lange das dauert.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank, Herr Franzen. – Jetzt ist der zweite Aspekt noch offen, eine Frage an die Kliniker. Professor Jünemann, Sie hatten sich gemeldet, und auch Sie, Herr Professor Hampel.

Herr Prof. Dr. Jünemann (Deutsche Kontinenz Gesellschaft): Einmal zum Thema, warum man was in Studien sieht? – Es ging ja um Non-Inferiority. Man wollte ja nicht zeigen, dass man besser ist als Tolterodin. Wir tun ja im Moment gerade so, als würden wir sagen, Anticholinergika nutzen gar nichts und bringen nichts. Im Gegenteil: Es ist die Standardtherapie schlechthin bei der überaktiven Blase mit hoher Effektivität. Egal, wie es ist, mit allen Nebenwirkungen, Effektivitäten, die mehr oder weniger gut anschlagen, und auch Abbrüchen von Patienten beispielsweise aufgrund von Nebenwirkungen, man darf nicht vergessen, dass alle Studien, ganz gleich welche Präparate es betrifft, immer einen hohen Placeboeffekt zeigen. Herr Franzen hat das schon dargestellt. Das ist im Grunde genommen der Studienbias: weil man sich um den Patienten kümmert, mit ihm redet, ihn wieder einstellt. Das ist ja nicht der Alltag, leider oder wie auch immer. Letztendlich muss man sagen: Das ist schon einmal ein Effekt, der letztlich mitgetragen werden muss, und der ist durchgängig durch alle Patientengruppen.

Was ich noch einmal betonen möchte, ist: Effekt ist gleich Effekt. Das heißt, wenn wir sehen, dass Mirabegron genauso effektiv ist wie Tolterodin – und Tolterodin war der Marktführer schlechthin, weltweit –, dann muss man sagen, das ist ein hocheffektives Präparat. Wir wissen, dass Tolterodin auch in Head-to-Head-Studien hervorragend abgeschnitten hat. Damit haben wir eine Effektivität, die als sehr hoch angesehen werden muss. Wenn wir dann am Ende abrechnen und fragen: „Wo sind sie denn besser?“, dann lautet die Antwort: Sie sind in zwei Punkten besser, was nicht erstaunlich, sondern erklärbar ist. Das eine ist die Nebenwirkung, aber das andere ist natürlich der ganz andere Wirkmechanismus. Und das ist etwas, das kann man gar nicht genug begründen, und das haben wir auch bei Botulinumtoxin gesehen. Wir haben dann etwas, wo wir dem Patienten oder der Patientin eine Alternative bieten können; das ist auch mehrfach ausgeführt worden.

Es macht ja wenig Sinn, dass wir jemandem, der auf Anticholinergika advers reagiert oder es eben nicht tolerabel empfindet, praktisch das Gleiche noch einmal anbieten, nur in einer anderen Verpackung und mit kleinen Nuancen rechts und links. Vielmehr geht es ja eigentlich darum, etwas anderes zu machen. Im Moment setze ich diese Patienten – ich sage Ihnen also, wie ich bei ihnen reagiere –

auf Anticholinergika; die sagen: „Hatte ich schon, habe ich Nebenwirkungen von“, sage ich: „Nehmen Sie sie 14 Tage, setzen wir ab, machen wir Botox“. So läuft das; das ist die klinische Realität. Aber das ist ein invasives Verfahren, und wenn Botox nicht akzeptiert wird, dann brauchen Sie einen Neuromodulator.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Danke, Herr Professor Jünemann. – Herr Professor Hampel, Sie hatten sich gemeldet.

Herr Prof. Dr. Hampel (Urologische Klinik, Universität Mainz): Ich wollte zu Ihnen, Herr Mayer, noch ausführen, dass natürlich auch gewisse Mindestanforderungen kognitiver Art an Studienpatienten zu stellen sind. Die müssen ja ganz anders mitarbeiten, was alleine schon verhindert, dass man die übliche geriatrische Population in Studien einschließt. Ich kann nur das von Professor Jünemann Gesagte unterstreichen: Diese Studienpatienten sind gebiast, zum einen vonseiten des Investigators, der nur die besten Patienten in die Studie reinlassen möchte, zum anderen aber auch durch die Patientencharakterisierung selbst. Nicht jeder Patient ist auch geeignet, in so eine OAB-Studie eingeschlossen zu werden, obwohl unter den ungeeigneten Patienten viele sein mögen, die gleichwohl in der Behandlungsrealität behandlungsbedürftig sind.

Ich wollte noch eine Sache sagen – das hat Frau Angermund schon anklingen lassen hat –: Es gibt eine zunehmende Population von Patienten mit Kontraindikation zu anticholinergen Medikamenten, zum Beispiel Parkinsonpatienten, die zur Behandlung ihres Rigors einen Cholinesterase-Inhibitor einnehmen. Denen dürfen Sie ein Anticholinergikum gar nicht geben. Da kommt dann wieder das, was Herr Jünemann gesagt hat, ins Spiel: Wir haben damit eine wirksame Alternative; ansonsten würden solche Patienten unbehandelt bleiben. Das muss man immer wieder sagen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Nachfrage, Herr Mayer?

Herr Dr. Mayer: Ja, noch einmal eine Nachfrage und dann meine Ursprungsfrage noch einmal gestellt. Das haben wir doch in allen Studien so, dass wir letztendlich die Studienpopulation ein bisschen anders haben. Nur wenn wir sagen, gerade hier sind Effekte hauptsächlich da, gerade hier sehen wir sozusagen gegenüber den althergebrachten Arzneimitteln, eben den Anticholinergika, einen Vorteil, wo viele ältere Patienten sonst einen Nachteil haben, dann würde ich es schon als sinnvoll erachten, gerade diese Populationen, die ich da als Zielpopulation habe, auch gezielt anzuschauen. Deutschland ist ja genauso wie alle anderen Länder auch mit Überalterung belastet, das heißt, da ist 60 jetzt nicht unbedingt die obere Grenze eines alten Menschen. Ich denke mal, mit 60 fühlen sich viele noch nicht alt.

Herr Prof. Dr. Hampel (Urologische Klinik, Universität Mainz): Hier können wir vielleicht direkt einhaken: Das gibt es ja. Das gibt es jetzt insbesondere für Anticholinergika, weil das Thema „kognitive Funktionseinschränkungen“ sehr heiß diskutiert wird. Sie werden aber sehen, dass diese Studien, die sich speziell mit alten, dementen, fragilen Patienten beschäftigen, nachgeschoben werden. In Zulassungsstudien werden zunächst einmal andere Populationen angeschaut. Aber Sie haben völlig recht: Das ist an sich die Targetpopulation; da wollen wir hin in der therapeutischen Entscheidung, aber das sind meistens Studien der zweiten oder dritten Linie, Phase-III-, Phase-IV-Studien, die aufgelegt werden, um Subpopulationen zu evaluieren. Und wenn es die Firma nicht macht, dann werden wir als Kliniker es machen. Diese Studien werden kommen, und die werden die ideale Population für Mirabegron identifizieren helfen. Aber global – das muss man ja sagen – müssen in ersten Zulassungsstudien so große Fallzahlen erreicht werden, dass sie mit über 80-Jährigen allein gar keine Fälle bekommen würden, die in der Zulassungsstudie dann zu einem positiven Votum führen könnten.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Professor Jünemann, ich habe gesehen, dass Sie eben genickt haben. Für das Protokoll will ich das jetzt nicht festhalten, aber ich habe den Eindruck, dass Sie eben auch zugestimmt haben. Okay. – Herr Mayer, Sie hatten noch eine weitere Frage.

Herr Dr. Mayer: Das war die Ursprungsfrage von mir, und zwar, warum es – ich glaube, das hat Herr Professor Hampel auch vorhin erwähnt – bei Studieneinschluss diese Differenzierung zwischen Dranginkontinenz oder anderer Inkontinenz geben mag, aber es im Laufe der Studie, auch bei dieser Langzeitstudie, dann eventuell schwierig ist, sie zu erheben. Da verstehe ich jetzt nicht so ganz den Unterschied bzw., wo da das Problem läge, im Laufe der Studie das zu identifizieren.

Herr Prof. Dr. Hampel (Urologische Klinik, Universität Mainz): Das liegt im Studiendesign begründet. Am Anfang der Studie ist zur Randomisierung die Abfrage, die Differentialdiagnostik der Inkontinenz intensiver als im Studienverlauf. Danach wird nur noch die Veränderung der Inkontinenzsymptomatik abgefragt, aber nicht mehr die ursprüngliche Zuordnung. Sie können das sowieso nicht hundertprozentig uneindeutig zuordnen, das würde ein zu aufwendiges Studiendesign mit urodynamischen Untersuchungen erforderlich machen, aber Sie können einigermaßen sicher durch einen Fragenkatalog eingrenzen: Handelt es sich hier um eine Belastungsinkontinenz, Urinverlust eher im Rahmen von körperlicher Belastung, oder ist es eher dieses Einnässen auf dem Weg zur Toilette? Das kann man mit Fragen ganz gut herauskitzeln. Im Studiendesign ist so etwas aber nur zu Beginn der Studie vorgesehen, nicht im Verlauf der Studie. So kommt es zustande, dass Sie am Anfang bei der Randomisierung relativ gut einschätzen können: „Handelt es sich hier um eine Überlaufinkontinenz, eine Dranginkontinenz oder eine Belastungsinkontinenz“, im weiteren Verlauf wird das aber einfach durch die fehlenden Fragestellungen, Untersuchungen im Studiendesign zunehmend schwerer. Es ist auch nicht vorgesehen, jedes Mal einen Restharn zu machen, wenn der Patient sich vorstellt, jedes Mal den ganzen Fragenkatalog abzufragen, um die Inkontinenz wieder differentialdiagnostisch zu evaluieren.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Tunn.

Herr Prof. Dr. Tunn (AGUB der DGGG): Das ist die eine Seite der Antwort. Die andere ist die Patientin selbst, die ja den Leidensdruck aufgrund der Inkontinenz signalisiert. Ein Großteil der Patienten, die in diese Studien eingeschlossen werden, hat ja nicht ausschließlich eine OAB-Problematik, sondern eine Mischinkontinenz. Die Reizblasenproblematik wird von den Patienten höher bewertet, weil sie nicht gesteuert werden kann. Bei der Belastungsinkontinenz wissen die Patienten: Ich darf nicht schnell laufen; ich darf nicht schwer heben. – Das können sie steuern. Damit hat sie nicht die Wertigkeit. Wenn sie jetzt innerhalb der OAB-Therapie eine Verbesserung der Reizblasensymptomatik erfahren, hat die Belastungsinkontinenz für die Patienten einen neuen Stellenwert und wird auf einmal als schwerwiegend definiert, obwohl sie sich überhaupt gar nicht verändert hat. Das wird dann in den Studienprotokollen auch dementsprechend dokumentiert. Die Ursache dafür, warum sie auf dem Weg zur Toilette Urin verlieren, ist für die Patienten ganz schwer im Fragebogen zu beantworten: Ist es, weil der Druck auf der Blase schon so groß ist, oder ist es, weil ich einfach schnell gelaufen bin auf dem Weg zur Toilette und dadurch eigentlich eine Belastungsinkontinenzproblematik habe? Diese Trennung ist klinisch sehr, sehr schwierig, wenn man so ins Detail gehen möchte, und sie gelingt uns letztendlich auch urodynamisch nur bedingt. Auch das muss man dazu sagen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank. – Jetzt habe ich auf der Liste Frau Müller und dann Herrn Nickel. – Frau Müller.

Frau Dr. Chr. Müller: Gerade zu dem Punkt der Pathogenese der verschiedenen Inkontinenzformen, der jetzt relativ extensiv diskutiert wird, wollte ich anmerken, dass für uns hier – das interessiert natürlich Sie als Kliniker, die Sie das behandeln und auch verstehen müssen – eigentlich relevant ist, wie es dem Patienten damit geht. Wenn jemand unter der Therapie sozusagen eine symptomatische Inkontinenz entwickelt, dann wäre es für uns nicht so relevant, ob das nun hauptsächlich eine Stressinkontinenz oder ob es eine Dranginkontinenz ist; das ist sozusagen zweitrangig. Das ist mehr akademischer Natur bzw. wichtig, um zu verstehen, was passiert, aber für uns wahrscheinlich nicht so relevant für die Beurteilung wie das, was Sie eben schon einmal angesprochen hatten, als Sie gesagt haben: Wichtig ist, wie es dem Patienten damit geht. Das ist für uns relevant. Da würden wir dann gerne etwas sehen im Bereich Lebensqualität oder in anderer Art und Weise, wie sich vielleicht auch diese unterschiedlichen Bewertungen von Stressinkontinenz, Dranginkontinenz für den einzelnen Patienten abbilden. Leider sehen wir hier ja nicht die Unterschiede.

Noch einmal eine ganz kurze Frage zu der externen Validität: Sehen Sie einen Unterschied in der Betreuung? Ich meine, die Patienten sind ja randomisiert auf die Studienarme. Sie haben ja gesagt: Sie sind besser betreut, vermutlich deshalb weniger Studienabbrüche unter Anticholinergika, und das sind jüngere Patienten, nicht so viele multimorbide usw. Das scheint erst einmal alles sehr schlüssig. Nun trifft das ja aber doch auf beide Arme zu; die sind ja randomisiert. Wie würden Sie den Unterschied erklären? Das Gleiche könnte man dann ja auch von Mirabegron sagen und postulieren, dass Patienten vielleicht wegen der besseren Betreuung die Therapie nicht abbrechen. Wenn Sie dazu noch einmal Stellung nehmen könnten.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Wir hatten jetzt so eine Art Statementrunde von Frau Müller, was aber irgendwie zu Reaktionen führen sollte. Jetzt kann man sich dazu melden, und dann kommen wir zur eigentlichen Frage. – Herr Hampel, Sie hatten sich gemeldet, und dann, Herr Franzen, kämen Sie zu der eigentlichen zweiten Frage. – Herr Professor Hampel.

Herr Prof. Dr. Hampel (Urologische Klinik, Universität Mainz): Ich wollte noch einmal kurz auf Ihr Statement antworten, dass sich da kein Unterschied gezeigt hat. Vielleicht hat sich kein Unterschied zwischen Tolterodin und Mirabegron gezeigt, wohl aber gegenüber Placebo. Die Lebensqualität hat sich in beiden Verumarmen deutlich unterschieden vom Placeboarm. Das muss man schon einmal festhalten. Es ist nicht so, als würde das Medikament keine Wirkung in Bezug auf die Lebensqualität entfalten. Es hat die Lebensqualität der Patienten möglicherweise nicht statistisch signifikant stärker verbessert als im Tolterodin-Arm. Das ist aber in einer Non-Inferiority-Studie auch nicht unbedingt zu erwarten. Man wird möglicherweise bei Subpopulationsanalysen dann doch eine stärkere Lebensqualitätsverbesserung nachweisen können. Im Moment, bei diesem heterogenen und selektionierten Patientengut im Studiendesign, ist das nicht aufgetreten; aber das soll nicht heißen, dass hier keine Verbesserung der Lebensqualität eingetreten ist; das ist ja so ein bisschen bei Ihnen herausgekommen.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Ich nehme das jetzt so zur Kenntnis. Ich will darauf hinweisen: Wir sind hier in einer Anhörung, noch nicht in einer abschließenden Bewertung des Gesamtverfahrens. – Herr Franzen jetzt zu der zweiten Frage.

Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma): Noch einmal bezüglich der Studienabbrüche; da ging es ja darum, warum im Tolterodin-Arm trotz der statistisch signifikanten Unterschiede in der Mundtrockenheit, die wir zwischen den beiden Armen sehen, nicht mehr Patienten die Therapie abgebrochen haben. Sie haben natürlich recht, die intensive Betreuung gilt für beide Arme. Aber stellen Sie sich vor, der Patient hat eine Studienmedikation und kommt zum Arzt und sagt: Doktor, eigentlich möchte

ich das nicht mehr gern weiternehmen, ich habe da so einen trockenen Mund. – Da weiß der Arzt gar nicht – das ist ja eine verblindete, randomisierte Studie –, ob der Patient Mirabegron oder Tolterodin hat. Natürlich ist der Patient von diesem Arzt ganz anders motiviert und betreut und bleibt dann auf der Therapie. Das heißt: Unter Mirabegron tritt keine Mundtrockenheit auf, da bleibt er auf der Therapie. Unter Tolterodin tritt die Mundtrockenheit auf, er würde in der klinischen Realität vielleicht die Therapie abbrechen, wird aber durch die Motivation des Arztes auf der Therapie gehalten. Am Ende der Studie haben Sie zwar einen deutlichen Unterschied in der Mundtrockenheit, aber in den Studienabbrüchen sehen Sie keinen Unterschied, gerade weil beide Arme gleich intensiv betreut sind.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, danke. – Jetzt habe ich auf der Rednerliste erst Frau Teupen, und dann sind Sie dran, Herr Nickel. – Frau Teupen.

Frau Teupen: Interessant, was Sie gerade zum Studiendesign erzählt haben. Vielleicht noch einmal eine Frage zur Lebensqualität. Wir wünschen uns aus Patientensicht natürlich eine Verbesserung der Lebensqualität, auch gegen die zweckmäßige Vergleichstherapie.

Vielleicht noch einmal eine Frage zu der Operationalisierung der Mundtrockenheit. Es steht ja auch im Dossier des IQWiG, dass das nicht a priori geplant worden war. Vielleicht können Sie dazu noch einmal kurz etwas sagen, wie Sie das operationalisiert und erhoben haben auf welche Zeitpunkte?

Herr Stölzel (Astellas Pharma): Die Patienten wurden während jeder Visite während der Studie nach unerwünschten Ereignissen befragt. Diese wurden dann erhoben und nach den MedDRA-Dictionary codiert. Wir haben dann die sogenannten wesentlichen Preferred Terms, die Mundtrockenheit anzeigen, herausgezogen. Wenn ein Patient Mundtrockenheit hat, dann heißt das, dass er das während der Studie mindestens einmal gegenüber dem Studienarzt angegeben hat.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Nachfrage, Frau Teupen?

Frau Teupen: Vielleicht noch einmal kurz einen Satz von Ihrer Seite dazu: Einfach nur „Ja/Nein“ oder „Intensität“? Ich kenne mich da nicht so gut aus; vielleicht erläutern Sie das noch einmal kurz, wie man das dann misst.

Herr Stölzel (Astellas Pharma): Es ist einerseits dieses Ja/Nein, aber danach wurde dann auch noch nach Intensität gefragt, die in drei Kategorien angegeben werden konnte: mild, moderat und ernst bzw. stark.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Teupen, ausreichend?

Frau Teupen: Noch einmal ganz kurz: Wie häufig heißt das, wenn Sie sagen, jeweils bei jeder Visite? Und wie waren die Auswertungen? Immer nach Zeitpunkten, oder haben Sie das für jedes Mal berechnet?

Herr Stölzel (Astellas Pharma): Es wurde natürlich bei jeder Visite gefragt, aber in den Auswertungen ist dann letztendlich nur gezählt worden, bei wie vielen Patienten es mindestens einmal auftrat.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay. – Herr Nickel, Sie haben das Wort.

Herr Nickel: Ich habe noch eine Nachfrage zu den Nebenwirkungen. Die Mundtrockenheit ist ja nur ein Term der SOC „gastrointestinale Nebenwirkungen“. Jetzt hat Herr Mayer auch schon einmal die Frage gestellt, wie es mit den anderen gastrointestinalen Nebenwirkungen bestellt ist. Da wurde in

den Dossiers gar nichts dargelegt, sprich Obstipation, Dyspepsie. Können Sie dazu eine Aussage machen?

Des Weiteren geht es noch einmal um das Studiendesign. Da war auch schon die Nachfrage nach der Altersverteilung der eingeschlossenen Patienten. Es gibt ja eine Guideline der EMA für die Erstellung von Studien für den urologischen Formkreis; da wird eigentlich gefordert oder empfohlen, eine ausreichend hohe Population von älteren Patienten über 65 oder über 75 einzuschließen. Da wird übrigens auch die Aufnahme der De-Novo-Erscheinung von urologischen Symptomen gefordert. Vielleicht können Sie dazu noch etwas sagen.

Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma): Die Daten sind ja der EMA im Rahmen des Zulassungsverfahrens vorgelegt worden, und die EMA hat sozusagen für die europäische Zulassung die Altersstruktur, die in dieser Population abgebildet worden ist, als ausreichend erachtet.

Die andere Frage war noch bezüglich der Nebenwirkungen. Einige Dinge sind ja im Dossier explizit ausgewertet worden; ich habe es eben schon einmal erwähnt. Also die Harnwegsinfekte sind explizit als sozusagen einzelner Parameter ausgewertet worden. Dort hat sich leider kein Unterschied gezeigt. Gastrointestinale Nebenwirkungen sind natürlich im Rahmen der normalen Adverse Events abgefragt worden, sind aber jetzt im Dossier, weil sich dort kein Signal gezeigt hat, nicht separat ausgewertet worden, weil dort kein Unterschied feststellbar war.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Herr Stölzel, wollen Sie sich noch ergänzend melden? Sie stehen noch auf meiner Liste.

Herr Stölzel (Astellas Pharma): Eine kleine Ergänzung noch: In den Studien waren knapp 10 Prozent der Teilnehmer über 75 Jahre alt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, danke für den Hinweis. – Frau Dr. Angermund, bitte.

Frau Dr. Angermund (BBZ München): Ich möchte aus meiner klinischen Erfahrung etwas zur Obstipation sagen. Die Patienten mit der hohen anticholinergen Last wegen der Polymedikation sind für mich die First-Line-Patienten, die Mirabegron bekommen, weil ich, wenn ich ihnen zusätzlich noch ein anticholinerges Medikament gebe, die Obstipation, die sie schon primär haben, ja noch verstärken würde. Da habe ich sehr gute Erfahrungen gerade bei den Patienten mit den Charakteristika „älter“, „Parkinson“ und „Polymedikation“. Also die Obstipation spielt da wirklich eine Rolle, indem sie nicht dementsprechend zum Vorschein kommt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Schönen Dank für die Ergänzung. – Herr Professor Jüemann, ich glaube, das hatten Sie auch schon mal so angesprochen, wenn ich das richtig in Erinnerung habe. – Frau Bickel.

Frau Bickel: Ich habe noch einmal eine Frage zu den kardialen unerwünschten Ereignissen. Es werden ja in der Fachinformation auch angegeben: Vorhofflimmern und eben Tachykardien. Könnten Sie dazu noch etwas sagen? – Es erklärt sich ja auch durch den Wirkmechanismus Ihres Präparats.

Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma): Wie in der Fachinformation angegeben, würden wir nicht empfehlen, einem Patienten, der ein unbehandeltes Vorhofflimmern hat, mit Mirabegron zu behandeln. Aber wenn man sich in der klinischen Anwendung an die Indikation hält, wie es in der Fachinformation steht, sehen wir dort keinerlei Problematik.

Vielleicht könnten die Kliniker noch sagen, ob sie kardiale Nebenwirkungen beobachtet haben. Wir haben im Rahmen der Studien da kein Signal detektieren können.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Dazu hat sich jetzt Professor Jünemann gemeldet.

Herr Prof. Dr. Jünemann (Deutsche Kontinenz Gesellschaft): Nur zur Klärung. Also bis dato sind, weil wir es nicht machen, weil wir niemanden mit Vorflimmern – ich jedenfalls habe es bisher nicht getan –, mit Mirabegron behandeln, keine Nebenwirkungen in dieser Hinsicht detektiert worden. Ich weiß nicht, wie das bei den anderen ist.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Frau Dr. Angermund.

Frau Dr. Angermund (BBZ München): Ich erinnere mich aus der klinischen Erfahrung explizit an eine Patientin, die bei mir mit Vorhofflimmern behandelt worden ist. Da haben wir Rücksprache mit dem Kardiologen gehalten, und der sah keine Bedenken, und die Patientin hat es sehr gut vertragen, hat einen guten Benefit gehabt.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Okay, nehmen wir so zu Protokoll. – Ich schaue in die Runde: Ich habe den Eindruck, dass wirklich alle Themen erschöpft aus- und nachgefragt worden sind. Es gibt momentan keine weiteren Fragen mehr.

Jetzt von mir aus die Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Herr Tuschl, Sie kennen das Verfahren hier, es gibt die Gelegenheit für eine abschließende kurze Endstellungnahme. Ich weiß nicht, ob es von Ihnen gewünscht ist. Wenn ja, wer macht es, Herr Professor Franzen oder Sie? Wenn, wäre jetzt die Gelegenheit. Meine Bitte wäre nur, nicht den ganzen Bogen noch einmal total über eine Stunde zu spannen, sondern ein kurzes Resümee aus Ihrer Sicht zu machen. – Herr Professor Franzen, Sie haben das Wort.

Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma): Keine Sorge, ich werde jetzt nicht die ganze Anhörung rekapitulieren. Einen Aspekt möchte ich noch einmal herausstreichen, der, glaube ich, auch hier heute sehr wichtig geworden ist. Es ist immer eine große Diskrepanz zwischen dem, was wir im klinischen Alltag sehen, und dem, was in den Studien abgebildet wird. Ich verstehe, dass dieses Verfahren natürlich so aufgesetzt ist bzw. dieses Verfahren von seiner Logik her so funktioniert, dass der Zusatznutzen gegenüber einer zweckmäßigen Vergleichstherapie durch die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten belegt werden muss. Ich denke aber, zumal wir jetzt auch die vom IQWiG geforderten, die vermeintlich fehlenden Daten nachgereicht haben, dass der Grund, warum quasi eine ausreichende Bewertung von Mirabegron durch das IQWiG nicht erfolgen konnte, unserer Meinung nach nicht mehr gegeben ist. Da wir ja einen positiven Effekt von Mirabegron im Bereich der Mundtrockenheit durchaus nachweisen können, und sich, auch wenn wir einige Benefits, die wir im klinischen Alltag sehen, durch unsere Studiendaten nicht belegen können – wir haben ein bisschen diskutiert, woran das möglicherweise liegen könnte –, genügend positive Effekte durch die Studiendaten zeigen lassen, gehen wir davon aus, dass es ausreichend ist, um Mirabegron einen Zusatznutzen zuzuerkennen. – Vielen Dank.

Herr Dr. Vöcking (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Franzen. – Zwei Bemerkungen von mir aus dazu – damit will ich natürlich kein Ergebnis insinuieren –: Erstens. Wir haben heute bewusst eine Anhörung durchgeführt, und ich gehe davon aus, dass alle genannten Aspekte, auch die nachgelieferten Daten, noch einmal in der weiteren Beratung thematisiert werden. Und zum zweiten mein Hinweis darauf – Thema Studienlage ist das eine –, dass die Anhörung nicht ohne Grund dazu

diente, insbesondere auch die Kliniker zu Wort kommen zu lassen. Das Ganze wird dann ja praktisch in einem Bild zusammengebunden.

Jedenfalls bedanke ich mich bei allen Anwesenden, insbesondere bei den Gästen, für die Teilnahme an der Anhörung. Ich würde sie dann – ich sehe keine Bemerkungen mehr, keine Fragen mehr – offiziell auch schließen.

Ich bedanke mich für die Teilnahme und wünsche Ihnen einen guten Nachhauseweg. – Schönen Dank.

Schluss der Anhörung: 11.25 Uhr