



Mündliche Anhörung

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

hier: Niraparib/Abirateronacetat (D-1314)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 27. Juli 2026
von 13:00 Uhr bis 13:58 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Johnson & Johnson:**

Herr Dr. Sindern

Herr Dr. Eisele

Frau Dr. Franz

Frau Garska

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Frau Prof. Dr. von Amsberg

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

Herr Prof. Dr. Grimm

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

Herr Krammer

Herr Dr. Henke

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

Herr Kullack

Herr Dr. Biel

Angemeldete Teilnehmende der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Frau Fimm

Herr Melling

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

Frau Dr. Hahmann

Frau Dr. Sahakyan

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

Herr Felder

Herr Renninger

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

Herr Herden

Beginn der Anhörung: 13:00 Uhr

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Meine sehr geehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses zu unserer mündlichen Anhörung! Wir beschäftigen uns jetzt mit Niraparib/Abirateronacetat in der Indikation metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom. Es handelt sich um die Bewertung in einem neuen Anwendungsgebiet.

Basis der heutigen Anhörung sind das Dossier von Johnson & Johnson und die dazugehörige Dossierbewertung des IQWiG vom 26. Juni 2026. Wir haben Stellungnahmen erhalten von Johnson & Johnson, dem pharmazeutischen Unternehmer, der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie zusammen mit der Deutschen Gesellschaft für Urologie, von weiteren pharmazeutischen Unternehmern, namentlich AstraZeneca, Astellas Pharma, GlaxoSmithKline, MSD Sharp & Dohme und Pfizer Pharma sowie dem Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Johnson & Johnson müssten anwesend sein Herr Dr. Sindern, Herr Dr. Eisele, Frau Dr. Franz und Frau Garska, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wörmann und Frau Professor Dr. von Amsberg, für die Deutsche Gesellschaft für Urologie Herr Professor Dr. Grimm, für GlaxoSmithKline Herr Krammer und Herr Dr. Henke, für Pfizer Pharma Herr Kullack und Herr Dr. Biel, für AstraZeneca Frau Fimm und Herr Melling, für MSD Sharp & Dohme Frau Dr. Hahmann und Frau Dr. Sahakyan, für Astellas Pharma Herr Felder und Herr Renninger sowie für den vfa Herr Herden. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pU?

Herr Dr. Sindern (Johnson & Johnson): Das mache ich gerne.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herr Dr. Sindern, Sie haben das Wort. Bitte.

Herr Dr. Sindern (Johnson & Johnson): Sehr geehrte Frau Dr. Optendrenk! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank, dass Sie uns die Möglichkeit zu einleitenden Worten geben. Bevor ich auf die aus unserer Sicht heute zentralen Punkte eingehe, möchte ich die Kolleginnen und Kollegen vorstellen: Für das Nutzendossier und methodische Fragen sind Frau Janina Garska und Herr Dr. Lewin Eisele verantwortlich. Für medizinische Fragen steht Frau Dr. Antonia Franz zur Verfügung. Mein Name ist Jörn Sindern, und ich leite die für die Nutzenbewertung zuständige Abteilung bei Johnson & Johnson in Deutschland.

Die Patienten im neuen Anwendungsgebiet von Niraparib haben ein metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom entwickelt, und aufgrund der BRCA-Mutation sind ein aggressives Tumorwachstum und eine rasche Progression der Erkrankung zu erwarten. Von den therapeutischen Fortschritten der letzten Jahre im mHSPC konnten die Patienten im neuen Anwendungsgebiet weniger profitieren als Patienten ohne BRCA-Mutation. Patienten mit BRCA-Mutation zeigen ein geringeres Ansprechen auf neue hormonelle Substanzen, erreichen früher das kastrationsresistente Stadium und haben kürzere Überlebenszeiten. Mit der Niraparib-Kombination steht erstmals für diese Patienten im mHSPC eine zielgerichtete PARP-Inhibitor-Therapie zur Verfügung.

Die Zulassung im neuen Anwendungsgebiet beruht auf der Studie AMPLITUDE, in der eine große BRCA-Population untersucht wurde. Für das Dossier haben wir einen Zuschnitt

vorgelegt, bedingt durch die Beschränkung der zVT Abirateron auf Hochrisikopatienten gemäß den LATITUDE-Kriterien.

Das aus unserer Sicht heute wichtigste Thema sind die Fragen zum Endpunkt Zeit bis zur symptomatischen Progression. Der Endpunkt misst die Zeitspanne bis zum ersten Auftreten von Symptomen, die durch das Fortschreiten des Tumors verursacht werden. Ich werde zunächst auf den Endpunkt selbst und im Anschluss auf die Fragen des IQWiG aus der Nutzenbewertung eingehen.

Wir haben vor über zehn Jahren mit der Konzeption des Endpunkts begonnen, um für die Nutzenbewertung einen patientenrelevanten Endpunkt, der die Progression der Erkrankung abbildet, vorlegen zu können. Der Endpunkt wurde bereits in zwei Nutzenbeschlüssen zu Apalutamid 2019 und 2020 sowie in der Erstbewertung der Niraparib-Kombination im Jahr 2024 herangezogen. In der Zeit haben wir die Operationalisierung des Endpunkts kontinuierlich weiterentwickelt, indem wir die Diskussionen aus den Stellungnahmeverfahren sowie die Beschlüsse zu den genannten Nutzenbewertungen in den jeweils folgenden Studien berücksichtigt haben. Daher wurde der kombinierte Endpunkt Symptomatisches progressionsfreies Überleben in der ursprünglichen globalen Studienplanung der Studie AMPLITUDE im Jahr 2023 aufgrund der Nutzenbeschlüsse zu Apalutamid mit dem Amendment 4 zum Protokoll der Studie AMPLITUDE angepasst. Aufgrund der Formulierung in den Tragenden Gründen zum Niraparib-Nutzenbeschluss 2024 haben wir die Operationalisierung des Endpunktes Symptomatische Progression überarbeitet, was mit dem Amendment 1 zum SAP vom 23. Mai 2024 umgesetzt wurde.

Die Operationalisierung ist wie folgt: Ein symptomatisches Progressionsereignis äußert sich zunächst als ein Symptom, das gemäß CTCAE als unerwünschtes Ereignis im eCRF dokumentiert wird. Die Symptome sind zumeist unspezifische Symptome, wie zum Beispiel die Verschlechterung des Allgemeinzustandes oder Schmerz. Die Festlegung, ob es sich um ein Progressionsereignis aufgrund des Fortschreitens der Krebserkrankung handelt, erfolgt durch die ärztliche Bewertung auf der Grundlage sämtlicher Befunde. Das entspricht genauso dem klinischen Vorgehen in der Praxis.

Ein symptomatisches Progressionsereignis geht aber nur dann als Ereignis in den Endpunkt ein, wenn zum einen die Schwere des Symptoms eine therapeutische Konsequenz, zum Beispiel eine Strahlentherapie, Operation oder eine neue Krebstherapie erfordert. Zum anderen gehen solche Symptome in den Endpunkt ein, deren Patientenrelevanz aufgrund einer hinreichenden Schwere des Symptoms eindeutig ist. Durch diese Operationalisierung des Endpunkts ist sichergestellt, dass alle Ereignisse im Endpunkt patientenrelevant sind. In den Fällen, in denen eine Verknüpfung mit einer therapeutischen Maßnahme erfolgt, ist auch sichergestellt, dass alle Ereignisse von vergleichbarer Schwere sind. So wurde in der Studie AMPLITUDE der Endpunkt kontinuierlich vom Beginn des Screenings bis zum Ende der Follow-up-Phase erhoben.

In der Weiterentwicklung des Endpunkts nach dem letzten Nutzenbeschluss zu Niraparib sind wir für die Studie AMPLITUDE auf die damals festgestellten Limitationen konkret eingegangen: Es sind alle Ereignisse im Endpunkt mit einem dokumentierten unerwünschten Ereignis verknüpft. Wir haben im Dossier eine Liste aller morbiden Ereignisse dargestellt – wozu wir jetzt in der schriftlichen Stellungnahme weitere Informationen geliefert haben – sowie eine Liste der anderen krebsspezifischen Eingriffe. Eine externe Strahlentherapie war jederzeit möglich.

In der schriftlichen Stellungnahme sind wir auf die Anmerkungen des IQWiG zur Operationalisierung der Progressionsereignisse eingegangen und haben diese in den nachgereichten Analysen berücksichtigt. Das betrifft die Bestimmung des maßgeblichen Ereigniszeitpunkts, die Nichtberücksichtigung der chronischen Opioidgabe sowie eines Falls einer pathologischen Fraktur. Die Operationalisierung des Endpunkts Zeit bis zur

symptomatischen Progression in der Studie AMPLITUDE erfasst somit die symptomatischen Progressionsereignisse zuverlässig, vollständig und sachgerecht.

Das IQWiG hat weiter festgestellt, dass Todesfälle für die Ereignisse im Endpunkt der symptomatischen Progression konkurrierende Ereignisse darstellen. Das ist der Fall, wenn der Tod ohne ein vorheriges symptomatisches Progressionsereignis eintritt.

Im Methodenpapier sind die Methoden für Überlebenszeitanalysen bei konkurrierenden Risiken beschrieben. Wenn man diese Methoden anwendet, sind Todesfälle ohne vorherige symptomatische Progression keine Zensierungen mehr, sondern gehen als konkurrierende Ereignisse in die Analyse ein. An die Stelle der Kaplan-Meier-Kurven treten kumulative Inzidenzfunktionen sowie die sogenannte Fine-Gray-Methode. Außerdem sind die ereignisspezifische Hazard Ratio für den interessierenden Endpunkt sowie für das konkurrierende Ereignis adäquate Analysen.

Wir haben mit der schriftlichen Stellungnahme zwei zusätzliche Analysen vorgelegt, in denen Todesfälle als konkurrierende Ereignisse berücksichtigt werden: In der Analyse A werden Todesfälle jeglicher Ursache ohne vorherige symptomatische Progression als konkurrierende Ereignisse behandelt. Es zeigt sich – konsistent zum Dossier – ein statistisch signifikanter Vorteil in der symptomatischen Progression mit einer Hazard Ratio von 0,3 zugunsten der Niraparib-Kombination.

In der Analyse B haben wir die Todesfälle, die in der Studie aufgrund der prüfärztlichen Bewertung als progressionsbedingt dokumentiert sind, als Teilkomponente des kombinierten Endpunkts Symptomatische Progression ausgewertet. Alle anderen Todesfälle ohne vorherige symptomatische Progression gehen in die Analyse als konkurrierende Ereignisse ein. Die entsprechende Hazard Ratio liegt bei 0,44. Das heißt, auch in dieser Analyse zeigt sich ein deutlicher signifikanter Vorteil für die Kombination mit Niraparib.

Aus den vorgelegten Analysen ergibt sich, dass sich der Vorteil im Endpunkt Zeit bis zur symptomatischen Progression unter der Niraparib-Kombination nicht dadurch erklären lässt, dass Patienten häufiger versterben, bevor sie eine symptomatische Progression entwickeln können. Der Vorteil in der symptomatischen Progression bei mHSPC-Patienten mit BRCA-Mutation, worauf aus unserer Sicht der Zusatznutzen beruht, ist ein echter, ein relevanter und deutlicher Behandlungsvorteil der Kombination mit Niraparib. – Vielen Dank.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank, Herr Dr. Sindern, für diese Einführung. – Ich habe zu Beginn eine Frage an die Kliniker. Das war sehr ausführlich, was Sie zum Thema Endpunkt Zeit bis zur symptomatischen Progression ausgeführt haben, auch im Verhältnis zu der Bewertung des IQWiG. Von daher möchte ich gerne von den Klinikern hören, wie Sie das sehen, wie der Endpunkt zu bewerten ist. Ich sehe Herrn Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich fange kurz mit der Einleitung an, weil sich das mit dem nächsten Verfahren überlappt. Wir haben nachher noch das Mammakarzinom. Der Punkt bei den beiden Studien AMPLITUDE und der, die wir nachher besprechen, ist, dass die Studien ursprünglich grundsätzlich nicht für diese Population gepowert gewesen sind, sondern die Studien sind für ein größeres Kollektiv von Patienten und Patientinnen genommen worden, in diesem Fall hier für Männer, Prostatakarzinom, metastasiert-hormonsensitiv.

Dass letztlich in der Analyse, die die Firma jetzt vorgelegt hat, nur ein Sechstel der Patienten ausgewertet wurde, ist grundsätzlich in unserem Sinne; denn es bedeutet, dass wir diese aufwendigen, zum Teil nebenwirkungsbelasteten Therapien auf die Patienten konzentrieren, die eine Chance haben, davon zu profitieren. Das hat sich in den zehn Jahren, nachdem die Studie geplant wurde, deutlich geändert. Wir haben jetzt die Chance, durch diese genetischen Marker diese Gruppe von Männern einzugrenzen, die davon profitieren können.

Hier in dieser Studie, wenn ich es richtig in Erinnerung habe, sind neun genetische Marker getestet worden. Zwei davon, BRCA1/2, haben einen deutlichen Unterschied gezeigt. Das passt auch zu anderen Studien mit PARP-Inhibitoren. Grundsätzlich ist das sinnvoll, es bleibt

aber ein Kollektiv, das von der Studienkonzeption her nicht für dieses kleine Kollektiv gepowert war, sondern für eine viel größere Gruppe. Es ist grundsätzlich eine große Herausforderung. Das werden wir gleich mit einer etwas größeren Gruppe beim Mammakarzinom ähnlich diskutieren.

Trotzdem: Wir begrüßen das. Wir denken, das ist genau richtig; denn es ist richtig, diese aufwendigen Therapien auf die zu fokussieren, die die Therapie wirklich nutzen können. Der Punkt Zeit bis zur nächsten Therapie ist, glaube ich, patientenrelevant. Trotzdem haben wir in der Vergangenheit einige Einwände geäußert, und die äußere ich hier auch. Der Zugang zur nächsten Therapie ist auch vom jeweiligen Gesundheitssystem abhängig. Wenn es ein sehr offenes System gibt, das sehr viele Möglichkeiten hat, dann ist die Chance, dass die Therapie verfügbar ist, relativ höher. Hier sind, glaube ich, 34 Länder beteiligt gewesen, unter anderem Weißrussland, Ukraine, Türkei, Malaysia. Das heißt, wir können nicht zu 100 Prozent davon ausgehen, dass das komplett identisch ist.

Bei Strahlentherapie selbst bin ich etwas offener. Trotzdem ist das ein Punkt, der, glaube ich, genau wie Sie es angefangen haben, sehr intensiv zu diskutieren ist. – Das war meine Einleitung. Die Fokussierung auf die Patienten kommt, glaube ich, von Frau von Amsberg und Herrn Grimm.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Frau Professor von Amsberg, bitte schön.

Frau Prof. Dr. von Amsberg (DGHO): Ich darf dazu ergänzen: Herr Wörmann hat das schon hervorgehoben. Wir haben jetzt eine Biomarker-basierte Patientenselektion. Ein Punkt, der gerade deutlich geworden ist, ist, dass diese Patienten von den Standardtherapien nicht profitieren oder nicht in dem Ausmaß, wie es das gesamte Kollektiv der mHSPC-Patienten tut. Wir haben eine Studie von David Olmos in dem Setting, die zeigt, dass die BRCA1/2-positiven Patienten die sind, die sowohl ein kürzeres radiologisch progressionsfreies Überleben als auch ein kürzeres Gesamtüberleben mit den aktuell zum Einsatz kommenden Kombinationstherapien haben, egal, ob das eine Chemotherapie-basierte Kombination oder eine mit einem neuen Androgenrezeptor-gerichteten Medikament ist. Das heißt, das sind die Patienten, bei denen es einen großen Medical Need gibt.

Um zu Ihrer Frage zurückzukehren, was den Endpunkt der symptomatischen Progression angeht, dann wird das besonders deutlich. Für einen Patienten, der an einer nicht heilbaren Erkrankung leidet, macht es einen unglaublichen Unterschied, ob der Patient Symptome aufweist oder nicht. Das heißt, zu den Symptomen zählen Knochenschmerzen, andere Beschwerden. Es ist die Lebensqualität betreffend ein großer Unterschied, ob der Patient symptomarm oder symptomfrei ist oder symptomatisch wird. Wir wissen aus vielen Erhebungen, dass die Patienten mit der symptomatischen Erkrankung nicht nur eine schlechtere Lebensqualität haben, sondern häufig auch eine kürzere Lebenserwartung.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Professor Grimm, bitte.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Der Endpunkt symptomatische Progression ist hier sehr in den Vordergrund gerückt worden. Das kann ich gut verstehen. Der setzt sich aus dem Einsatz einer Strahlentherapie oder Notwendigkeit eines tumorbedingten orthopädisch-chirurgischen Eingriffs zusammen. Die Strahlentherapie dauert ungefähr 14 Tage, wenn es eine Knochenmetastase ist. Ein orthopädisch-chirurgischer Eingriff ist in der Regel sehr belastend. Das kann eine Wirbelsäulenstabilisierung oder eine Stabilisierung von einem Knochen irgendwo sein, Mobilitätsereignisse, zum Beispiel Frakturen symptomatisch und/oder pathologisch, Rückenmarkskompression, Harnwegsobstruktion.

Ich denke, auch das ist relevant; denn das führt in der Regel zu anderen krebsbedingten Eingriffen, zum Beispiel Nephrostomien. Dann laufen die Patienten dauerhaft mit einem Beinbeutel durch die Gegend. Das gilt auch für einen Blasenkatheter. Da haben die Patienten permanent einen Beinbeutel, den sie tragen, nachts einen Bettbeutel.

Auch der Beginn einer neuen symptomatischen Krebstherapie – Man kann sich dann unterhalten, was das sein mag. Mittlerweile haben Sie aber den Wechsel von einem ARPI auf einen anderen ARPI oder Abirateron zu Recht nicht mehr als Vergleichstherapie angesehen. In der Regel ist die nächste systemische Krebstherapie in diesen Fällen eine Chemotherapie. Ich denke, auch das ist relevant. Ich kann hier in der Kombination, in der sich dieser Endpunkt zusammensetzt – Eigentlich muss man konstatieren, dass das alles die Lebensqualität dieser Patienten beeinträchtigende Ereignisse sind und deshalb zusammengefasst werden können.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Frau Nink vom IQWiG, bitte.

Frau Nink: Ich wollte das, was Herr Sindern zum Endpunkt Symptomatische Progression erläutert hat, aus methodischer Perspektive einordnen. Wir haben beschrieben, dass wir den Endpunkt grundsätzlich für patientenrelevant halten. Ich möchte spezifisch auf einen besonderen Aspekt eingehen, das ist der Umgang mit dem Ereignis Tod jeglicher Ursache. In der ursprünglichen Präspezifikation des Endpunktes war es so, dass Tod jeglicher Ursache auch als Komponente in den Endpunkt eingegangen ist. Herr Sindern hat das beschrieben. Das wurde dann geändert. An sich ist das eine durchaus übliche Operationalisierung bei anderen Progressionsendpunkten, dass man den Tod jeglicher Ursache auch mit hineinnimmt. Der wurde hier herausgenommen.

Das Problem in dieser spezifischen Datensituation ist, dass wir im Interventionsarm in dem Endpunkt ziemlich viele Zensierungen gesehen haben. Wir hatten zwölf Zensierungen im Interventionsarm. Das hört sich erst einmal nicht viel an, es sind aber in dieser Population 21 Prozent der Patienten, während wir im Vergleichsarm keine Zensierung hatten. Das heißt, Patienten wurden zensiert, das Ereignis symptomatische Progression ist für sie nicht eingetreten, sondern sie werden vorher zensiert und das war in den ersten 18 Monaten.

Das ist sehr ungleich verteilt und wir haben uns gefragt: Was könnte denn die Ursache dafür sein? Wenn man sich dagegen die Raten des Versterbens anschaut, haben wir gesehen, dass neun dieser Zensierungen auf Todesereignisse zurückzuführen sind, dass ein großer Anteil dieser Patienten, die das Ereignis nicht erfahren haben, verstorben ist.

Deshalb haben wir an dieser Stelle gesagt, wir brauchen die ursprünglich präspezifizierte Analyse, in der diese Todesfälle als Ereignis gewertet werden. Das heißt, die Analysen, die wir jetzt bekommen haben, die wir auch teilweise, ehrlich gesagt, nicht verstehen, helfen uns an der Stelle nicht. Wir haben einmal eine Analyse bekommen, in der der Tod als konkurrierendes Ereignis betrachtet wird. Das adressiert genau nicht das, was wir beschrieben hatten. Wir haben eine zweite Analyse bekommen, die bezeichnet wird, dass Todesfälle, die auf Progression zurückzuführen seien, als Ereignis eingehen und solche, die vorher keine symptomatische Progression hatten, nicht eingehen.

Das hat uns total erstaunt, weil dann eigentlich keine Ereignisse hinzukommen könnten, weil der Todesfall dann nicht mehr das qualifizierende Ereignis sein kann. Das Progressionsereignis hat schon vorher stattgefunden. Diese Analyse haben wir nicht verstanden. Daher die Frage: Warum haben Sie nicht, wie in der Dosierbewertung beschrieben, diese Analyse vorgelegt, in der wie ursprünglich präspezifiziert der Tod jeglicher Ursache als Komponente eingegangen ist?

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Dr. Sindern, bitte.

Herr Dr. Sindern (Johnson & Johnson): Ich möchte zuerst gerne darauf eingehen, warum wir den Endpunkt geändert haben. Es war nicht der präspezifizierte Endpunkt. Wenn Sie erlauben, würde ich dann an meinen Kollegen, Herrn Eisele, für die Fragen zur Zensierung übergeben, was da genau gemacht worden ist, auch zur Erläuterung zu diesen beiden Analysen A und B, die wir vorgelegt haben.

Aber ich möchte zunächst sagen, der ursprüngliche Endpunkt war der, in dem alle Todesereignisse als Teil des Endpunktes gerechnet werden, was im Prinzip ein PFS-Endpunkt ist. Wir haben den aufgrund der Beschlüsse zu Apalutamid 2019/2020 geändert, in denen der

Endpunkt symptomatische Progression, wonach die symptomatischen Progressionsereignisse alleine zu den Endpunkten gehören, anerkannt worden ist.

Uns war wichtig, dass wir einen Endpunkt haben, der die Progression abbildet, der auch hier im AMNOG anerkannt wird. Das ist mit dem rPFS nicht der Fall. Deshalb haben wir mit dem Amendment 4 zum Protokoll im Jahr 2023 diese Anpassung vorgenommen und nach dem ersten Nutzenbeschluss zu Niraparib, der im Jahr 2024 erfolgt ist, den SAP angepasst, der das berücksichtigt hat, was zur Studie AMPLITUDE im mCRPC, also in der ersten Indikation, diskutiert worden ist. Die ganzen Änderungen haben wir auch mit übernommen. So kam es zu diesem Amendment, und deshalb ist der PFS-Endpunkt nicht mehr drin.

Für Ihre Fragen zur Zensierung und die Rationale der beiden von uns vorgelegten Analysen, möchte ich, wenn es, Frau Dr. Optendrenk, in Ordnung ist, gerne an meinen Kollegen übergeben.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Sehr gerne. Herr Eisele, bitte.

Herr Dr. Eisele (Johnson & Johnson): Zunächst zu den beiden Analysen, die wir nachgereicht haben: Die eine haben wir Analyse A genannt. In der wurden Todesereignisse jeglicher Art ohne vorherige symptomatische Progression als konkurrierende Ereignisse berücksichtigt. Dann gab es noch eine Analyse B. In der wurden Todesereignisse, für die als Ursache progressive Erkrankungen dokumentiert wurden, in den Endpunkt Symptomatische Progressionen mit einbezogen.

Progressive Erkrankungen sind aber nicht die symptomatischen Progressionen, sondern sind einfach Progressionen. Es können auch Laborwertprogressionen festgestellt worden sein, ohne dass es Symptome gab. Diese progressiven Erkrankungen oder die Todesursachen progressiver Erkrankungen, diese Fälle haben wir bei der Analyse B mit in den Endpunkt genommen. Es bleiben aber noch Todesfälle aus anderen Ursachen als progressive Erkrankungen. Wenn die vor einer symptomatischen Progression erfolgt sind, wurden die als konkurrierende Ereignisse berücksichtigt. Das ist der Unterschied zwischen diesen beiden Analysen, die wir eingereicht haben.

Sie haben auch diesen Monat 18 mit den zwölf Zensierungen angesprochen. Da sehen wir zum Beispiel Covid-19, Pneumocystis-Pneumonie und ein kardiales Ereignis als Todesursachen. Das sind genau per Definition konkurrierende Ereignisse aus unserer Sicht. Das sind Todesfälle, die mit dem Prostatakarzinom nichts zu tun haben, ohne eine vorherige symptomatische Progression. Die werden in den nachgereichten Analysen nicht mehr als Zensierungen berücksichtigt, sondern als konkurrierende Ereignisse.

Dann sehen wir zu dem Monat 18 Fälle, in denen auch eine Progression als Todesursache angegeben worden ist. Die sind jetzt mit in der Analyse B und nicht mehr als Zensierungen in den nachgereichten Analysen, sondern als Ereignisse in der Analyse B.

Dann sieht man Patienten, die zu Monat 18 am Leben sind und keine symptomatische Progression hatten. Das sind natürlich in der Dossieranalyse wie auch in den nachgereichten Analysen zensierte. Aber insgesamt verbleiben in den Analysen, die wir nachgereicht haben, viel weniger Zensierungen. Vorher Zensierte werden als konkurrierende Ereignisse oder als Teil des Endpunkts ausgewertet.

Wichtig ist auch, Herr Sindern hat es vorhin gesagt, dass wir in den nachgereichten Analysen keine statistisch signifikanten Unterschiede für das konkurrierende Ereignis Tod sehen können. Wir haben keinen Hinweis darauf, dass Unterschiede im Auftreten von Todesfällen den beobachteten Vorteil bei der symptomatischen Progression erklären. Das zu den Zensierten bei Monat 12.

Sie hatten auch diese neun Todesfälle zu Monat 18 angesprochen. Wenn man sich das anschaut, setzen die sich aus sieben Fällen zusammen, die auch bei den Zensierten in dem Endpunkt symptomatische Progression bis Monat 18 enthalten sind. Auf die neun Todesfälle

kommt man dann, weil noch zwei Fälle dabei sind, für die als Ursache auch Progression angegeben ist, die aber als symptomatische Progression klassifiziert worden sind. Das sind Ereignisse im Endpunkt symptomatische Progression. Das zeigt aus unserer Sicht und macht vielleicht auch den Punkt klar, den ich vorhin meinte: Bei der Erhebung des Endpunktes wird genau zwischen Progressionstodesfällen mit symptomatischer Progression und solchen ohne symptomatischer Progression unterschieden. Das leitet auch diese Erhebung des Endpunktes in der Studie.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Frau Nink, sind Ihre Fragen beantwortet?

Frau Nink: Erst einmal vielen Dank für die Erläuterung zu dieser sogenannten Analyse B. Das ist etwas anderes als das, was Sie geschrieben haben, was Sie gemacht haben. Sie haben geschrieben, dass Sie die Ereignisse, bei denen ein symptomatisches Progressionsereignis nicht vorausgegangen ist, als konkurrierend betrachten. So haben wir das auch so verstanden, dass sich die Progression immer auf die symptomatische Progression bezieht. Das war da nicht eindeutig beschrieben. Das heißt, die Todesfälle, die jetzt als Ereignisse in die Analyse eingegangen sind, sind Progressionsereignisse, die aber im Sinne der Operationalisierung asymptomatisch waren, also zusätzliche Ereignisse.

Was den Umgang mit den Todesfällen insgesamt betrifft, würden wir uns wünschen, dass wir diese Analyse, die wir beschrieben haben, auch bekommen hätten – die bekommen wir von Ihnen nicht –, in der alle Ereignisse, Tod jeglicher Ursache als Komponente in dem Endpunkt erfasst werden. Dann könnten wir sehen, was das in den Analysen bewirkt.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herr Dr. Sindern, direkt dazu?

Herr Dr. Sindern (Johnson & Johnson): Ja, direkt dazu. Wenn der G-BA diese Analyse anfordert, dann werden wir die anfragen. Ich gehe davon aus, dass wir sie Ihnen innerhalb von fünf Tagen vorlegen können. Ich kann aber immer noch nicht nachvollziehen, warum diese Analyse, Frau Nink, die Sie ausschlagen, die bessere Analyse ist als das, was wir vorgelegt haben. Ich will das noch einmal erläutern: Dieser kombinierte Endpunkt, das ist das symptomatische PFS, enthält Morbiditätsereignisse und Mortalitätsereignisse. Er kann nur als Sensitivitätsanalyse benutzt werden. Das Methodenpapier sagt in dem Fall, es handelt sich hier um konkurrierende Ereignisse, wie man mit konkurrierenden Ereignissen umgehen kann. Diese Methoden, wie sie im Methodenpapier stehen, haben wir angewendet.

Für den Fall, dass dieser Endpunkt gut operationalisiert und die Studie gut durchgeführt ist – ich habe in den einleitenden Worten sehr ausführlich die Operationalisierung erklärt, um deutlich zu machen, dass der Endpunkt gut operationalisiert und gut durchgeführt ist –, sieht das Methodenpapier vor, dass diese Methoden für konkurrierende Risiken anzuwenden sind. Todesfälle ohne vorherige symptomatische Progression sind konkurrierende Risiken und werden dann in diesen Methoden nicht zensiert, sondern sie gehen als konkurrierende Ereignisse in die Analyse ein.

Das haben wir in der ersten Analyse gemacht, und in der zweiten Analyse haben wir die progressionsbedingten Todesfälle als noch zusätzlich hineingenommen, was dem Sinn einer vorgeschlagenen PFS-Analyse entspricht, weil es sich um Progressionsereignisse handelt, wenn aber auch vorher keine symptomatische Progression im Sinne des Endpunkts da war.

Alle anderen Ereignisse bleiben aber weiterhin konkurrierende Ereignisse. In dem Fall sagt die Literatur, im Methodenpapier steht, dass das Hineinrechnen von Ereignissen als Teilkomponente in den Endpunkt zu einer Abschwächung des Effekts führt oder auch den eigentlichen Effekt überdeckt oder verdecken kann. Deshalb sind wir der Meinung, dass die von uns vorgelegten Analysen hier dem Methodenpapier entsprechen, eigentlich die aussagekräftigeren Sensitivitätsanalysen sind und dass die PFS-Analyse hier weniger aussagekräftig ist.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Frau Nink, bitte.

Frau Nink: Ich glaube, wir reden aneinander vorbei. Es geht uns nicht darum, dass das hier ein konkurrierendes Ereignis ist, sondern es geht uns darum, dass das eine Teilkomponente in dem Endpunkt ist, wie Sie es ursprünglich operationalisiert hatten. Das spielt jetzt in dieser spezifischen Datenkonstellation eine Rolle, wie wir sie außerdem noch haben. Es geht nicht um konkurrierende Ereignisse, es ist eine Komponente des Endpunktes. So war es zumindest ursprünglich gedacht. Deshalb geht es nicht darum, das als konkurrierende Ereignisse, sondern als Ereignisse einzusortieren.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herr Dr. Sindern, direkt dazu.

Herr Dr. Sindern (Johnson & Johnson): Wenn der G-BA die Analyse anfordert, werden wir intern anfragen. Ich gehe davon aus, dass wir sie Ihnen zur Verfügung stellen können. Wenn Sie sagen, es handelt sich nicht um konkurrierende Ereignisse, dann bitte ich Sie, noch einmal die Nutzenbewertung anzuschauen. In der wird dieser Abschnitt von Ihnen mit konkurrierenden Ereignissen eingeleitet. Das Thema, worum es hier geht, das Problem, ist das Thema der konkurrierenden Ereignisse. Deshalb sind die Analysen, die wir vorgelegt haben, korrekt und die Argumente, die ich genannt habe, zutreffend.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Wir werden das beraten und Sie gegebenenfalls auffordern, die Daten zu schicken. Dann wissen Sie von uns, was wir noch haben wollen. – Ich gehe zu Herrn Broicher und zur KBV, damit wir die Zeit effizient nutzen.

Herr Broicher: Ich möchte gerne die Frage an die Kliniker stellen, wie Sie eine sinnvolle Berücksichtigung der Todesfälle bei dem Endpunkt symptomatische Progression sehen. Man könnte auch sagen, dass wir unterschiedliche Endpunkte betrachten, je nachdem, was wir mit den Todesereignissen machen, einmal symptomatisches, progressionsfreies Überleben und das andere Mal symptomatische Progression entweder unter den Überlebenden, wenn alle Todesereignisse zensiert werden, oder unter Berücksichtigung der Todesfälle als konkurrierende Ereignisse. Haben Sie eine Meinung dazu?

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Wer könnte dazu eine Meinung haben? Frau von Amsberg, bitte.

Frau Prof. Dr. von Amsberg (DGHO): Ich kann es gerne versuchen, weil in der Diskussion gerade sehr deutlich geworden ist, dass es nicht banal ist. Ich denke, wir müssen die Todesereignisse oder sollten sie zumindest berücksichtigen, wie das nach meinem Verständnis auch passiert ist, wenn es sich um ein krebisbedingtes Todesereignis handelt, das unmittelbar auf die Effektivität des Medikaments hindeuten könnte. Wenn es sich allerdings um ein Todesereignis handelt, wie das gerade hervorgehoben worden ist, bei dem der Zusammenhang mit der zu behandelnden Grunderkrankung nicht offensichtlich ist, das heißt, dass es sich um eine Covid-19-Infektion oder um ein anderes Todesereignis handelt, dann ist das, und das hat Herr Wörmann angesprochen, bei einer Patientenkohorte, die verhältnismäßig klein ist, weil sie Biomarker-selektiert ist, ein gefährliches Ereignis, das zu einer Verzerrung des Bildes in die eine und in die andere Richtung führen könnte. Wir sollten sehen, dass die Ereignisse unmittelbar mit der Tumorerkrankung bzw. mit der dazugehörigen Therapie zu tun hatten.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank, Frau von Amsberg. – Herr Professor Grimm, bitte.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Die Berücksichtigung von Todesereignissen bei Zensierung ist immer schwierig. Tatsächlich ist das teilweise sogar entitätsspezifisch, wie in den SAP unterschiedlich vorgegangen wird. Wir zensieren beim Prostatakarzinom manchmal traditionell, weil man es in Studien immer so macht, Ereignisse, wenn ein Todesfall eintritt, anders als bei anderen Tumorentitäten, worüber wir selber schon bei SAP-Erstellung lange diskutiert haben. Es ist ein schwieriges Thema. Es geht hier ohnehin um wenige Ereignisse, und dann können solche Ereignisse wie ein Covid-bedingter Tod oder andere Todesfälle zu einer zufälligen Verzerrung führen, die vielleicht einen Effekt letztlich verdecken kann.

Andererseits der kardiovaskuläre Tod, der aufgetreten ist und vorhin erwähnt wurde, kann auch mit einer Erweiterung der Hormontherapie zusammenhängen. Das ist bei PFS grundsätzlich sehr schwierig. Wir reden hier von Progression. Ist der Tod eigentlich als Ereignis anzusehen? Von daher, wenn ich die Diskussion zwischen den Statistikern hier richtig nachvollziehen konnte, kann ich als Kliniker verstehen, dass sich das IQWiG diese Analyse wünscht.

Auf der anderen Seite, glaube ich, sollten Sie als G-BA und als Entscheidungsträger nicht alleine auf diese eine Analyse schauen, weil wir, wie gesagt, hier von wenigen Ereignissen reden, die möglicherweise eine Verzerrung herbeiführen können. Die Studie wurde zu Zeiten von Covid durchgeführt. Ich glaube, es gibt gute Gründe, den bisher vorliegenden Analysen zu folgen. Wir reden über statistische Feinheiten. Ich glaube, Sie müssen auf das Gesamtbild schauen.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): In derselben Richtung zusammengefasst: Das ist eine Studie mit älteren Männern. Das obere Alterskonfidenzintervall lag bei 88 und 92 Jahren in den beiden Armen. Das mittlere Alter lag bei 67 und 68 Jahren. Es gibt durchaus eine Chance für konkurrierende Erkrankungen, die zu Todesfällen führen können. Das heißt, von unserer Seite aus würden wir schauen, dass wir maximale Transparenz in die Daten bekommen, und wenn es Nachanalysen gibt, dass die nachgeliefert und angeschaut werden. Das ist für uns ein kleines Problem, weil wir die nicht zu sehen bekommen, aber das wäre unser Ratschlag.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Ich schaue in die Runde, ob es weitere Fragen gibt. Herr Schmidt, bitte.

Herr Schmidt: Ich habe eine Frage an die Kliniker. Herr Wörmann hat vorhin dazu berichtet, wie sich Studie und Label zueinander verhalten. Mich interessiert, wie das vonseiten der Kliniker eingeschätzt wird, ob die Therapieintensivierung hier mit dem PARPi für alle Patienten sinnvoll ist, oder ob Sie datenbasiert überlegen würden, vielleicht nur einzelne Patientenkollektive herauszugreifen, denen Sie diese Tripletherapie geben würden, weil Sie davon gesprochen haben, dass es eine voraussetzungsvolle Therapie ist.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich hätte eher gedacht, dass wir vielleicht noch einige Patienten mehr damit behandeln könnten, weil es noch eine Reihe von genetischen Aberrationen gibt, die ebenfalls ein hohes Risiko beinhalten. Hier wurde BRCA1/2 deshalb genommen, weil es die relativ größten Patientenzahlen sind. Aber andere wie CHEK2 zum Beispiel deuten in anderen Studien durchaus darauf hin, dass die auch einen Unterschied machen. Da die Kollektive aber klein waren, ist es schwierig, Signifikanz zu zeigen.

Meine Vorhersage wäre, die Richtung stimmt absolut, dass wir diese Patienten intensiver behandeln, denen auch die Nebenwirkungen zumuten, weil es prognostisch eine schlechte Gruppe ist. Ich würde aber eher erwarten, dass noch einige Patienten aus dem gesamten anderen Kollektiv dazukommen könnten, die wir auch in Zukunft genetisch identifizieren. Dafür brauchen wir Metaanalysen von anderen Studien. Aber auch das ist bereits unterwegs. Meine Tendenz ist eher in die andere Richtung, dass wir etwas mehr Patienten behandeln könnten.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Frau Professor von Amsberg, bitte.

Frau Prof. Dr. von Amsberg (DGHO): Ich kann Herrn Wörmann nur bei diversen Punkten recht geben. Die HRR-Gruppe ist eine relativ heterogene Gruppe. Hier sind jetzt die BRCA1/2-Patienten hervorgehoben worden aufgrund der wirklich nachgewiesenen, sehr schlechten Prognose unter den aktuell zugelassenen Standardtherapien und der geringeren Sensitivität gegenüber, ich hatte es bereits gesagt, ARPI und Docetaxel, in den erhobenen Daten, sowohl im mHSPC als auch im mCHPC. Ich glaube, wir müssen uns deutlich machen, dass wir hier über

jeden zehnten Patienten mit Prostatakarzinom sprechen. BRCA1/2-positive Patienten machen nur 10 Prozent des Gesamtkollektivs aus. Das ist keine sehr große Gruppe. Selbstverständlich würden wir nur Patienten behandeln, die für diese Therapie geeignet sind. Das ist aber eine Entscheidung des einzelnen Behandlers, wenn die Patienten mit den Nebenwirkungen zurechtkommen. Aber das gilt für alle Therapien in allen Entitäten. Ansonsten ist das sicher die Gruppe, die im Moment den höchsten Medical Need hat.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Schmidt, ist Ihre Frage beantwortet?

Herr Schmidt: Nein, ich glaube, ich habe mich nicht richtig ausgedrückt.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Dann versuchen wir es noch einmal.

Herr Schmidt: Darf ich?

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Ja, gerne.

Herr Schmidt: Dann lege ich los. Herr Wörmann hat das, glaube ich, eher in die Biomarker-Richtung verstanden. Ich meinte das aber in Bezug auf den Risikostatus. Der Unternehmer hat hier den Komparator gewählt, den wir zum letzten Beratungszeitpunkt der zVT mit einem Klammerzusatz versehen hatten, das Abirateron für neu diagnostiziert, Hochrisiko. Die Studie ist zwar breit, was die Biomarker angeht, aber wenn ich es recht mitgenommen habe, sind es doch Patienten, die hier enthalten sind, die sehr krank sind und einige Risikofaktoren mitbringen, unter anderem einen sehr hohen Gleason-Score. Wir haben uns die Frage gestellt: Kann man diese Therapie auch für die Patienten mit einem geringeren Risiko so empfehlen?

Frau Prof. Dr. von Amsberg (DGHO): Darf ich darauf antworten

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Frau von Amsberg, gerne.

Frau Prof. Dr. von Amsberg (DGHO): Es ist so, dass BRCA1/2 in der Literatur mit einem höheren Gleason-Score assoziiert ist. Das ist die Gruppe der Patienten, die von der Gesamt-Tumorbiologie eine ... (Tonausfall)

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Sie sind irgendwie ausgefallen, ich höre Sie nicht mehr.

Frau Prof. Dr. von Amsberg (DGHO): – ein wenig instabil ist. Die Gruppe der BRCA-positiven Patienten sind die, die überzufällig häufig mit einer aggressiveren Tumorbiologie einhergehen. Wir finden mehr BRCA1/2, wenn auch nicht nur bei High-Volume-Patienten. Wir finden eine gewisse Assoziation mit einem höheren Gleason-Score. Man hat aber in den Analysen von Olmos und Kollegen gesehen, dass auch die niedrigvolumigeren Patienten beispielsweise auf die Standardtherapien schlechter ansprechen.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herr Schmidt, ich weiß nicht, ob Sie alles mitbekommen haben.

Herr Schmidt: Ich habe das mitbekommen, was Frau von Amsberg gesagt hat. Sie hat im Grunde noch einmal wiederholt, was auch in der Stellungnahme gestanden hat. Das nehme ich so mit. Danke schön.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Broicher, bitte.

Herr Broicher: Ich habe eine Frage bezüglich der zugelassenen Anwendungsgebiete. Der pharmazeutische Unternehmer hat in seiner Stellungnahme ausgeführt, dass es eine Zulassung für Abirateron gibt, die nicht mehr auf die Hochrisikokonstellation abstellt. Das ist die Zulassung zur Behandlung des neu diagnostizierten, metastasierten, hormonsensitiven Prostatakarzinoms. Die Frage an die Kliniker ist: Ist Ihnen das bekannt, und haben Sie das bei Ihren Empfehlungen in der S3-Leitlinie berücksichtigt?

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Professor Grimm, bitte.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Das ist bisher bei den Empfehlungen in der S3-Leitlinie nicht berücksichtigt. Ich konnte das zu dem Zeitpunkt, als wir das aktualisiert haben, das wurde im Juli 2025 herausgegeben, nicht so recht nachvollziehen. Das ist wohl eine Zulassungserweiterung, die die Firma Hexal erwirkt hat, wobei mir der Weg, den das gegangen ist, ehrlich gesagt, nicht ganz nachvollziehbar war. Ich habe mit Hexal darüber korrespondiert. Demnach gibt es eine Zulassungserweiterung, unabhängig von der High-Risk-Definition. Tatsächlich wollte ich mich zwischendurch an Sie, also an den G-BA, wenden, wo ich diese Zulassungserweiterung formal nachlesen kann. Das ist wohl über eine Agentur in Holland oder so gelaufen. Dazu bin ich noch nicht gekommen. Ich weiß nicht, ob jemand anderer in der Runde noch etwas dazu sagen kann. Aber für Hexal ist das wohl so. Ob das für andere Präparate auch gilt, weiß ich nicht. Deshalb steht es momentan nicht in der Leitlinie. Das werden wir wahrscheinlich im Dezember aktualisieren.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Herr Broicher, beantwortet das Ihre Frage?

Herr Broicher: Ja. Danke schön.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Wunderbar. – Herr Schmidt, bitte.

Herr Schmidt: Da möchte ich gerne noch einmal ansetzen und rückfragen. Herr Grimm, Sie haben sich zu dieser Passage der Leitlinie geäußert. War die Einschränkung bei Abirateron in der Leitlinie rein dem Zulassungsstatus geschuldet? Oder war das eine klinische Perspektive, die Sie darauf hatten?

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herr Professor Grimm, bitte.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Es gibt mehrere Studien. In der Zulassungsstudie LATITUDE war High Risk ein Eingangskriterium. Darauf basiert zunächst die Zulassung. In der Fachinformation wird meines Erachtens im Abschnitt 5.1 aber mittlerweile auf STAMPEDE verwiesen. Ich glaube, das ist auch die Basis für die Zulassungserweiterung, die Hexal jetzt erwirkt hat. Ehrlich gesagt bin ich zu wenig Experte für Zulassungstexte und Fachinformationen, um dazu Stellung nehmen zu können.

Medizinisch gesehen spricht STAMPEDE dafür, dass das auch unabhängig von der High-Risk-Konstellation eingesetzt werden kann. Die Leitlinie, dass Sie verstehen, warum das dort erst einmal so abgebildet ist, geht in der Regel nicht über die Fachinformation hinaus. Insbesondere dann, wenn es therapeutische Alternativen gibt, werden wir nicht eine Empfehlung über die Fachinformation oder über einen Zulassungstext hinaus geben.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Gibt es weitere Fragen? Herr Broicher, war das eine neue Meldung?

Herr Broicher: Ja, als Antwort auf Herrn Schmidt. In der Fachinformation in 5.1 ist, wie Herr Grimm gesagt hat, Bezug auf diese STAMPEDE-Studie, die auch einen Überlebensvorteil bei den Nichtrisiko- oder Niedrigrisiko-Patienten gezeigt hat. Ich glaube, das referenzieren die Fachgesellschaften auch in ihrer Stellungnahme. Wir gehen davon aus, dass das ein dezentrales Zulassungsverfahren war – aber ohne da tiefer geschaut zu haben. Das müssten wir uns noch einmal ansehen.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Das werden wir machen. Gibt es weitere Fragen an die Kliniker oder den pharmazeutischen Unternehmer? – Herr Schmidt, bitte.

Herr Schmidt: Wenn wir noch eine Minute haben, möchte ich gerne noch eine Frage an die Kliniker stellen. Ich habe herausgehört, den Medical Need sehen Sie hier in der Population als recht hoch an. Das kann ich verstehen. Da braucht man nur in den EPAR zu schauen, darin steht das auch. Sie haben es ausgeführt, das ist alles nachvollziehbar. Sie haben dem Wirkstoff allerdings in Ihrem Ranking nicht so eine hohe Note gegeben. Da war es nur eine 2 von 5. Vielleicht könnten Sie generell etwas zu diesem Wirkstoff sagen, was Ihnen bei der Ansicht der Daten aufgefallen ist.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es ist außerordentlich freundlich, dass Sie von unserem Ranking sprechen. Das ist die ESMO Magnitude of Clinical Benefit Scale. Die haben wir seit 2017 mit bearbeitet. Aber es ist trotzdem übergeordnet. Der wichtige Punkt ist der, den ich am Anfang in meiner Einführung gesagt habe. Die Auswertung des ESMO-MCBS-Wertes bezieht sich auf die Gesamtstudie und nicht auf die Subgruppe der BRCA1/2, die der Zulassung entspricht. Deshalb kommt diese Differenzierung dabei heraus. In der Gesamtgruppe sind die vielen Patienten, die eigentlich nicht profitieren können. Deshalb haben wir es in die Bewertung geschrieben. Ich glaube nicht, dass uns das hier für diese Entscheidungsfindung hilft.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Frau Professor von Amsberg, bitte.

Frau Prof. Dr. von Amsberg (DGHO): Ich habe zurückgezogen, weil ich das ebenfalls kommentieren wollte. Der Magnitude of Clinical Benefit Scale hat klare Grenzen und richtet sich an die Gesamtkohorte der Patienten. Deshalb konnte hier nicht höher als eine 2 erzielt werden, sozusagen absolut und Hazard Ratio-Grenzen.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank. – Ich schaue noch einmal in die Runde, ob es weitere Fragen gibt. Das ist nicht der Fall. Zum Schluss hat der pharmazeutische Unternehmer die Möglichkeit, zusammenzufassen und die wichtigsten Punkte aus seiner Sicht vorzutragen. Herr Sindern, bitte.

Herr Dr. Sindern (Johnson & Johnson): Das mache ich sehr gerne. Vielen Dank. – Wir haben die Anhörung damit angefangen und auch zum Schluss über die BRCA-Patienten gesprochen. Das sind die Patienten mit einem besonders hohen Risiko, mit einer schnellen Krankheitsprogression und einem kürzeren Überleben. Wir haben den Zuschnitt auf diese bestehende zVT-Definition nach den Hochrisikokriterien der LATITUDE-Studie gemacht. Wenn man sich die gesamte BRCA-Population in der Studie anschaut, die wir haben, die etwa viermal größer ist als der Zuschnitt, den wir gemacht haben, dann sieht man sehr konsistente Ergebnisse zu unserem Zuschnitt. Der Vorteil, den wir im Dossier gezeigt haben, zeigt sich auch in der gesamten BRCA-Population.

Das Hauptthema heute war der Endpunkt symptomatische Progression. Was die von uns eingereichten Sensitivitätsanalysen aus unserer Sicht gezeigt haben, ist, dass sich die Aussage zum Zusatznutzen, die wir im Endpunkt symptomatische Progression sehen und die für diese Patienten besonders wichtig ist, wie sie im Dossier gemacht wurde, dadurch bestätigt.

Die Studie zeigt, dass Patienten mit einer BRCA-Mutation unter Niraparib krankheitsbedingte Symptome wie Krebschmerzen, Frakturen oder Rückenmarkskompressionen signifikant später erleiden als Patienten unter der zVT. Dieser Vorteil in der Morbidität, den wir in dem Endpunkt sehen, ist sowohl durch numerische Vorteile, auch bei den anderen Morbiditätsendpunkten wie dem rPFS gestützt. Wir sehen das auch im ... (akustisch unverständlich) und in der Zeit bis zur PSA-Progression.

Wir haben nicht über die unerwünschten Ereignisse gesprochen, aber für eine Gesamtbewertung ist das auch sehr wichtig. Die Ereignisse sind im Allgemeinen von kurzer Dauer und lassen sich in der Versorgungsrealität durch sensibles Monitoring und adäquate Behandlung gut kontrollieren. Wir sehen in der Lebensqualität keine Nachteile durch die Therapie. Insgesamt ist das Sicherheitsprofil gut handhabbar und entspricht den bekannten Nebenwirkungen der Einzelsubstanzen. Daher sehen wir insgesamt ein Zusatznutzen durch die Kombination Niraparib. – Vielen Dank.

Frau Dr. Optendrenk (Vorsitzende): Herzlichen Dank, Herr Dr. Sindern. Ich darf mich bei Ihnen und allen anderen herzlich für die gute, konstruktive Diskussion, für die Fragen, die Rückmeldungen bedanken und Ihnen einen schönen Montagnachmittag und eine schöne Woche wünschen. Herzlichen Dank.

Schluss der Anhörung: 13:58 Uhr