

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Sipuleucel-T

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 9. Februar 2015
von 11.40 Uhr bis 13.10 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Dendreon UK Limited:**

Herr Dr. Whitmore
Frau Dr. McCoy
Herr Dr. Stubbs
Herr Dr. Schwenke
Frau Meyke (Dolmetscherin)
Herr Voigt (Dolmetscher)

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **Medac GmbH:**

Herr Dr. Erdmann

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer für die **Klinik für Urologie Tübingen:**

Herr Prof. Dr. Stenzl

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

Herr Dr. Werner
Herr Dr. Rasch

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

Herr Tamoschus
Frau Dräxler

Beginn der Anhörung 11.40 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlich willkommen zur mündlichen Anhörung im Rahmen eines Stellungnahmeverfahrens gemäß § 35a SGB V. Basis der heutigen mündlichen Anhörung ist eine Dossierbewertung des IQWiG vom 23. Dezember 2014, in dem das IQWiG zu dem Ergebnis kommt, dass ein Zusatznutzen für das hier in Rede stehende Produkt, für den Wirkstoff Sipuleucel-T zur Behandlung des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms, nicht belegt sei.

Zu dieser Dossierbewertung des IQWiG haben Stellungnahmen abgegeben das Unternehmen Dendreon als pharmazeutischer Unternehmer, die DGHO und DGU, der Verband forschender Arzneimittelhersteller, Bayer Vital, Herr Professor Dr. Stenzl von der Klinik für Urologie der Universität Tübingen und Medac.

Ich begrüße Sie heute hier bei uns und entschuldige mich zugleich für die Verspätung. Aber wir hatten vorher eine sehr anspruchsvolle Anhörung zu einem CLL-Produkt. Ich begrüße Herrn Dr. Whitmore, Frau Dr. McCoy, Herrn Dr. Stubbs und Herrn Dr. Schwenke von Dendreon sowie Frau Meyke und Herrn Voigt von Dendreon, die als Dolmetscher fungieren, Herrn Dr. Erdmann von Medac, Herrn Wörmann von der DGHO – Herr Professor Dr. Stenzl ist noch nicht anwesend –, Herrn Dr. Werner und Herrn Dr. Rasch vom vfa sowie Herrn Tamoschus und Frau Dräxler von Bayer Vital. Seien Sie uns herzlich willkommen.

Ich weise der guten Ordnung halber darauf hin, dass wir Wortprotokoll führen. Deshalb die ganz herzliche Bitte, jeweils Unternehmen, entsendende Organisation nennen, damit das entsprechend im Protokoll vermerkt werden kann.

Ich hatte eben schon gesagt, das IQWiG sieht in seiner Nutzenbewertung den Zusatznutzen als nicht belegt an. Aus meiner Sicht müssten heute folgende Themen neben denjenigen, die Sie ansprechen wollen, erörtert werden: Das ist zum einen der Stellenwert des Endpunktes medianes Gesamtüberleben angesichts fehlender Vorteile beim PFS und langer Überlebenszeiten in dieser Therapiesituation, die sich doch über mehrere Jahre abbildet, dann müssten wir sprechen über eine mögliche Verzerrung des Endpunktes Gesamtüberleben durch Folgetherapien, dann sollten wir über lange Postprogressionszeiten mit nicht definierten Therapien sprechen und – was mich ein bisschen interessiert – über die Frage: Wie ist die EMA-Bewertung insgesamt zu sehen? Wir wissen, dass es sehr dissente Positionen im Zulassungsverfahren gegeben hat, die aber doch noch zu einer positiven Nutzen-Risiko-Bewertung geführt haben. Aber das ist nicht ohne Vorgeschichte, und das kann man für eine Nutzenbewertung, die wir hier anzustellen haben, sicherlich nicht ganz ausblenden, weil sie an dem einen oder anderen Punkt auf gewisse Problemlagen und Konstellationen hinweist.

Mein Vorschlag, zunächst das Wort an den pharmazeutischen Unternehmer zu geben, um eine kurze Einführung aus seiner Sicht zu geben und auf die Kritikpunkte des IQWiG in der Dossierbewertung einzugehen. Dann würden wir eine Fragerunde anschließen. Seien Sie uns herzlich willkommen. Wer möchte beginnen? – Frau McCoy, bitte schön.

Frau Dr. McCoy (Dendreon): Thank you, Mr. Hecken and members of the G-BA, for inviting us to present information on Sipuleucel-T today. We appreciate the opportunity to present this information on Sipuleucel-T as the first immunotherapy approved for the treatment of prostate cancer.

My name is Dr. Candice McCoy, I am the vice president of clinical affairs and global drug safety at Dendreon. With me are Dr. Jim Whitmore, who is the vice president of biometrics and global regulatory affairs, and Dr. Andy Stubbs, who is the senior medical director in medical affairs. With us also is

Dr. Carsten Schwenke, who supports us with regard to statistics. Dendreon is a small Seattle based biotech company, which specializes in the develop of cellular immunotherapeutics for prostate cancer. Dr. Schwenke will continue this opening statement in German.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich glaube, wir können auf eine Übersetzung verzichten. Das haben wir alle verstanden. – Herr Schwenke, Sie können Deutsch. Das haben wir vom letzten Mal noch in Erinnerung. Geben Sie uns alles.

Herr Dr. Schwenke (Dendreon): Ich gebe Ihnen alles. Ich fahre in Deutsch fort. Wir treffen uns hier, um über Prostatakrebs zu sprechen, die häufigste Krebsart unter Männern in Deutschland und die dritthäufigste Todesursache aufgrund von Krebs nach Lungen- und Colonkrebs.

Das kastrationsresistente Prostatakarzinom, CRPC genannt, im fortgeschrittenen Stadium ist charakterisiert durch Erkrankungsprogression nach einer ersten Therapie. Im überwiegenden Teil der CRPC-Patienten entwickelt sich ein metastasierendes CRPC mit einer entsprechend schlechten Prognose. Bei asymptomatischen Patienten liegt das geschätzte mediane Überleben bei 18 bis 24 Monaten, bei symptomatischen Patienten dagegen bei 9 bis 16 Monaten, also deutlich kürzer. Die für dieses Verfahren relevante Indikation des asymptomatischen bzw. minimal symptomatischen mCRPC umfasst dabei Patienten mit keinen oder minimalen krebsbedingten Symptomen, die noch keine Schmerztherapie mit Opiaten benötigen.

Sipuleucel-T wurde am 6. September 2013 von der EMA zur Therapie des asymptomatischen bzw. minimal symptomatischen nichtviszeralen metastasierenden CRPC bei erwachsenen Männern zugelassen, für die eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist. Die Wirkungsweise von Sipuleucel-T beinhaltet die Mobilisierung des Immunsystems, um eine gezielte Immunantwort gegen das Prostatakarzinom hervorzurufen. Ein vollständiger Zyklus mit Sipuleucel-T besteht aus drei Infusionen im Abstand von zwei Wochen. Die Immunantwort bleibt dabei auch nach dem Ende der Therapie erhalten. Wir haben also ein ähnliches Phänomen wie bei anderen Produkten in der Immuntherapie auch.

In der pivotalen IMPACT-Studie zeigt Sipuleucel-T einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Überlebensvorteil gegenüber der vom G-BA benannten ZVT, nämlich dem abwartenden Vorgehen unter Beibehaltung der bestehenden konventionellen Androgendepression mit einem Hazard Ratio von 0,78 und einem Überlebensvorteil von 4,1 Monaten. Zwei weitere ähnlich aufgesetzte RCTs untermauern diesen Vorteil. In einer Metaanalyse dieser drei Studien ergab sich für das Gesamtüberleben ein Hazard Ratio von 0,73 mit einem oberen Konfidenzlimit von 0,88, also deutlich unterhalb der 1.

Die Zulassung von Sipuleucel-T erfolgte auf Basis dieser drei Studien. Das Design der drei Studien erlaubte dabei, dass Patienten nach Ermessen des Arztes mit einer anderen Krebstherapie behandelt werden, nachdem eine objektive Krankheitsprogression festgestellt wurde. Das ist ein Standardvorgehen in klinischen Studien. Das haben wir hier schon des Öfteren diskutiert. Patienten in der Kontrollgruppe hatten dabei die Möglichkeit, die autologe Immuntherapie APC8015F zu erhalten, die auf einem ähnlichen Aktivierungsprozess basiert wie Sipuleucel-T, aber nicht das identische Produkt ist.

Die am häufigsten verwendete Therapieoption nach Progression war in allen drei Studien Docetaxel.

In der IMPACT-Studie zeigte sich im Verumarm ein nicht signifikanter Trend zu häufigerem und früherem Einsatz von Docetaxel. Diese leichte Imbalance wurde in verschiedenen Sensitivitätsanalysen untersucht, um den Effekt, dass Docetaxel früher bzw. häufiger eingesetzt wurde, zu untersuchen. Dabei wurden unter anderem Patienten am Beginn der Docetaxel-Therapie zensiert und die Docetaxel-Therapie als zeitabhängige Kovariante im Cox-Modell untersucht, um das Phänomen, ob

Docetaxel einen Effekt auf das Gesamtüberleben hat, zwischen den beiden Behandlungsgruppen zu untersuchen. Insbesondere diese Analysen zeigten für Patienten mit Docetaxel als Folgetherapie eine Reduktion des Todesrisikos um 60 Prozent, also deutlich höher als in der pivotalen Docetaxel-Studie TAX 327 im mCRPC mit einer Reduktion von nur 24 Prozent. Der Behandlungseffekt von Sipuleucel-T blieb in all diesen Sensitivitätsanalysen bestehen, und das Hazard Ratio lag in allen Fällen $< 0,8$.

In der Studie D9901 wurde dagegen die Docetaxel-Folgebehandlung im Gegensatz zur IMPACT-Studie im Kontrollarm früher und häufiger eingesetzt, sodass die Erklärung der Lebensverlängerung im Verumarm der IMPACT-Studie ausschließlich aufgrund der Docetaxel-Nachbehandlung hier nicht greift. Man hätte hier erwartet, dass der Effekt andersherum sein müsste, war es aber nicht.

Die EMA und die FDA kamen zu derselben Schlussfolgerung bezüglich des Effektes von Docetaxel auf das Gesamtüberleben und sahen die Wirksamkeit von Sipuleucel-T auf Basis der drei eingereichten Studien als erwiesen an.

Im Folgenden möchte ich noch auf das Sicherheitsprofil von Sipuleucel-T eingehen. Die unerwünschten Ereignisse wurden in allen drei Studien bis deutlich nach der letzten Infusion der Studienbehandlung erhoben, im Median bis etwa 50 Tage in der IMPACT-Studie bzw. etwa 80 Tage in den anderen beiden Studien.

Der überwiegende Teil der unerwünschten Ereignisse im Zusammenhang mit Sipuleucel-T wurde in einem engen Zeitfenster rund um die Infusion berichtet. Dendreon geht daher davon aus, dass die für Sipuleucel-T relevanten unerwünschten Ereignisse erfasst wurden. Nach einer Progression der Erkrankung in der IMPACT-Studie bzw. in den anderen zwei Studien nach 16 Wochen wurden nur noch unerwünschte Ereignisse berichtet, die mindestens in einem möglichen Zusammenhang mit der Medikation standen, wobei der Prüfarzt zu diesem Zeitpunkt bereits entblindet sein konnte, das heißt, er wusste, zumindest theoretisch, was der Patient bekommen hat. Daher ist eine mögliche Verzerrung der Inzidenzraten der unerwünschten Ereignisse eher zuungunsten von Sipuleucel-T zu erwarten.

Als zusätzliche Sensitivitätsanalysen wurden sogenannte Time-to-first-event-Analysen separat für die schwerwiegenden und die schweren unerwünschten Ereignisse der CTCAE-Grade 3 bis 5 durchgeführt. In allen diesen Analysen zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen, und die Hazard Ratios lagen in allen Fällen nahe 1, sodass wir hier nicht davon ausgehen können, dass es einen größeren Schaden gibt.

Die berichteten unerwünschten Ereignisse nach Sipuleucel-T-Behandlung werden darüber hinaus als gut handhabbar und behandelbar angesehen. Der überwiegende Teil der UEs war mild oder moderat und transient. Die häufigsten UEs unter Sipuleucel-T sind dabei der Biologie der Therapie geschuldet. Diese umfassen mit einer Häufigkeit von > 10 Prozent und mindestens doppelt so häufig wie in der Kontrolle Schüttelfrost, Fieber und Kopfschmerzen, die auch vom IQWiG als solche herausgestellt wurden. Die meisten dieser Ereignisse waren vom CTCAE-Grad 1 oder 2, also mild oder moderat, und traten innerhalb eines Tages nach der Infusion auf, waren von kurzer Dauer und sind als Reaktion auf die Infusion auch so erwartbar.

Unerwünschte Ereignisse aufgrund von Zitrattoxizität sind mit jeder Apherese-prozedur erwartbar, wie zum Beispiel bei Apheresen bei Blutspenden, bei denen Zitrat als Antikoagulans verwendet wird. Diese unerwünschten Ereignisse wurden in den Studien häufig berichtet, wurden aber auch als mild oder moderat eingestuft, zumindest in der Regel, sie waren vorübergehend und mit Kalziumgaben behandelbar.

Wir sind vom Überlebensvorteil und dem guten Sicherheitsprofil von Sipuleucel-T gegenüber der zVT überzeugt. Diese Einschätzung wird unterstützt durch die europäische Gesellschaft der Urologen

durch die Aufnahme von Sipuleucel-T in deren Leitlinien und einer Konsensempfehlung eines Panels unabhängiger europäischer Experten. Zudem wurde Sipuleucel-T in die S3-Leitlinie der AWMF für das Prostatakarzinom zur Behandlung von asymptomatischem oder minimal symptomatischem progressivem metastasierendem kastrationsresistentem Prostatakarzinom mit Empfehlungsgrad A und Evidenzlevel 1+ aufgenommen, also das Höchste, was man in dieser S3-Leitlinie erreichen kann.

Sipuleucel-T repräsentiert eine neue und innovative Therapieklasse zur Erweiterung der derzeit verfügbaren Therapieoptionen zur frühen Behandlung des mCRPC. Im Nutzendossier haben wir Metaanalysen dreier qualitativ hochwertiger Studien vorgestellt und in der Stellungnahme die vom IQWiG aufgebrauchten Fragen durch weitere Analysen adressiert. Insgesamt zeigt sich ein statistisch signifikanter und klinisch relevanter Vorteil im Gesamtüberleben und ein Sicherheitsprofil, das keinen geringeren oder größeren Schaden erkennen lässt. Damit ergibt sich aus unserer Sicht ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Sipuleucel-T im Vergleich zur zVT. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Schwenke, insbesondere auch dafür, dass Sie die sehr lange Formulierung im vorletzten Absatz so fehlerlos gemeistert haben, was eine gewisse innere Freude zum Ausdruck gebracht hat.

Ich will mit dem Gesamtüberleben beginnen. Das IQWiG hat hier gesagt: keine verwertbaren Daten aufgrund von Verzerrungen, eher Hinweis auf negative Effekte, während DGHO und DGU gesagt haben, das Gesamtüberleben müsse berücksichtigt werden wegen Crossover und möglicherweise sogar einer Unterschätzung der Effekte, die hier gemessen worden sind.

Dann zum Nebenwirkungsprofil. Auch hier die Aussage der DGHO, die sich mit dem deckt, was Herr Schwenke vorgetragen hat, dass die hier auftretenden Nebenwirkungen durch geeignete supportive Maßnahmen gut beherrschbar seien und insofern eben nicht zu einer Negativsaldierung führen könnten. – Vielleicht, Herr Wörmann, dazu ein paar Takte aus Sicht der Fachgesellschaft, damit wir das entsprechend von hier aus hinterfragen können. Herr Professor Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr Wörmann (DGHO): Sie haben schon gemerkt, dass wir uns ungewöhnlicherweise mit der Deutschen Gesellschaft für Urologie zusammengetan haben. Der Hauptgrund dafür ist, dass wir gemeinsam die S3-Leitlinie, die schon erwähnt wurde, erarbeitet haben. In dieser Leitlinie bin ich zuständig für den Bereich des kastrationsrefraktären Prostatakarzinoms. Wir haben damals die Daten vom ÄZQ analysieren lassen. Da gab es genau dieselben Diskussionen, die Sie hier schon gehört haben, nämlich: Sind die Daten wirklich belastbar, sollen wir das empfehlen? Sie haben gehört, wir haben uns damals in der Gruppe mit großem Konsens, über 90 Prozent, entschieden, diese Empfehlung so aufzunehmen, weil wir die Daten für valide gehalten haben. Der Hauptgrund, den wir dafür sehen, ist, dass es wirklich ein Überlebensvorteil ist. Das ist zunächst kontraintuitiv. Was wir sonst in der Onkologie kennen, ist: Remission ist gut, progressionsfreies Überleben ist gut, und Überleben ist nicht so gut. Das ist das Muster, das wir bisher gesehen haben. Hier haben wir es umgekehrt. Remission: hm, progressionsfreies Überleben: hm, und Überleben ist gut. Das ist ein bisschen wie Ipilimumab – wenn Sie sich erinnern –, jedenfalls eine immunmodulierende Substanz. Das passt durchaus zu dem, was wir wahrscheinlich erwarten müssen, dass es einen Teil der immunmodulierenden Substanzen gibt, die in der Tat kurzfristig nichts an den messbaren Krankheitsaktivitäten machen, trotzdem glaubhaft – es ist immerhin eine Studie über 500 Patienten – einen Überlebensvorteil bringen. Wenn man das als Hypothese so annimmt, dann müsste es eigentlich so sein, dass Patienten mit relativ geringer Krankheitslast besser ansprechen, weil die noch ein gutes Immunsystem haben, während Patienten mit sehr aggressiven Verläufen oder Vortherapien schlechter laufen. Das

passt exakt zu dem, was wir hier sehen. Wir haben uns getraut, es in die Leitlinie aufzunehmen, obwohl es Post-hoc-Analysen sind.

Wenn man die PSA-Werte als Vergleich nimmt, dann haben die Patienten, die einen relativ niedrigen PSA-Wert hatten, unter 25, 15 Monate Überlebenszeitverlängerung. Die mit den hohen PSA-Werten haben eine relativ geringe Überlebenszeitverlängerung, die in den Konfidenzintervallen nicht mehr signifikant war.

Wir an der Charité haben uns mit den Urologen hingesetzt, Professor Miller und ich, und haben überlegt: Welchen Patienten bieten wir das an? Wir haben uns entschieden, dass wir das tun. Wir haben uns entschieden, dass wir auf einer Tumorkonferenz die Patienten alle beraten, dass wir aufgrund der Tumorkonferenzen durchaus Patienten mit aggressiven Verläufen diese Therapie nicht anbieten, sondern eher Therapien mit Abirateron oder Enzalutamid, die dafür zugelassen sind, und uns auf Patienten mit relativ niedrigen PSA-Werten konzentrieren. Wir haben uns auch entschieden – das ist für Urologen, auch wenn sie jetzt nicht hier sind, darf ich das sagen, nicht ganz selbstverständlich –, dass die Infusion in der inneren Medizin stattfindet, nämlich bei mir in der Charité. Konkret wollen wir diese Infusionsreaktion besser managen. Wir haben durchaus Sorge, dass Ärzte, die sich damit nicht so auskennen, die andere Schwerpunkte haben, etwa die Urologen, die Nebenwirkung vielleicht nicht ganz so gut im Griff haben.

Auch unter diesen Kautelen glauben wir, dass es ein zusätzliches Angebot für diese Patienten ist. Wir halten die Überlebensdaten hier für valide. Wir können gleich über die Docetaxel-Interaktion reden. Wir glauben, dass die Rationale für die erwähnte Interaktion nicht so solide ist. Wir unterstützen weiterhin – auch mit dem, was wir jetzt sehen –, dass das eine zusätzliche Option für die Patienten ist. Alternative Therapien wären Abirateron oder Enzalutamid. Wahrscheinlich werden wir auf die Dauer Sequenztherapien sehen. Die Patienten werden erst Immuntherapie und später etwas anderes bekommen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Fragen? Bitte schön, Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Zunächst möchte ich auf etwas eingehen, was Sie am Anfang gesagt haben, Herr Schwenke, nämlich dass die beiden anderen Studien das Ergebnis der IMPACT-Studie untermauern. Das gilt natürlich dann nicht, wenn alle Studien den gleichen Fehler machen. Dann multipliziert sich der Fehler im Endeffekt nur. Deswegen kann man nicht in jedem Fall von „untermauern“ sprechen.

Ich habe eine Frage zu den Sensitivitätsanalysen, die Sie vorgelegt haben. Die meisten Sensitivitätsanalysen lagen zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung schon vor; zumindest im Studienbericht waren sie adressiert. In Ihrem Dossier haben Sie die gar nicht adressiert. Ich frage mich gerade, welche Annahmen diesen Sensitivitätsanalysen zugrunde liegen. Liegt nicht allen Sensitivitätsanalysen zugrunde, dass man davon ausgeht, dass die Gabe von Docetaxel rein zufällig ist? Also müssten nicht noch weitere Kovarianten berücksichtigt werden? Ist es nicht so, dass man gar nicht weiß, unter welchen Bedingungen und unter welchen Umständen welcher Patient zu welchem Zeitpunkt Docetaxel bekommen hat? Was waren die Gründe für die Gabe von Docetaxel für jeden einzelnen Patienten? Das sind nicht nur Baseline-Variablen, sondern in diesem Fall auch zeitabhängige Variablen, die man in die Analysen einbeziehen müsste, um ein plausibles und verwertbares Bild abzuliefern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte darauf antworten? – Bitte schön, Herr Whitmore.

Herr Dr. Whitmore (Dendreon) (Konsekutivübersetzung durch Herrn Voigt): Sie haben natürlich recht, wir brauchen für die randomisierten klinischen Studien natürlich stets eine ordentliche Basis, und wir müssen auch vorsichtig damit sein, wenn wir im Nachgang entsprechende Analysen erstellen, dass wir die Ergebnisse davon nicht überbewerten. Wir sind bei der Sensitivitätsanalyse davon ausgegangen, dass wir das rein grafisch versuchen zu lösen, sodass die Einflussgröße von Docetaxel lediglich als minimal zu betrachten ist. Um den Einfluss von Docetaxel zu quantifizieren, haben wir ein Cox-Regressionsmodell benutzt, um dann entsprechend die zeitliche Verbindung herstellen zu können.

Um die Auswirkungen einzuschätzen, haben wir gesehen, dass bei Docetaxel ein moderater, also ein geringer Behandlungseffekt auf jeden Fall da war. Das hat sich dann auch gezeigt in der TAX 327. Aber wie ich bereits erwähnt habe, ist der Einsatz von diesen Cox-Regressionsmodellen relativ schwierig bei der Einschätzung von postrandomisierten Studienergebnissen.

Deswegen haben wir das Cox-Modell benutzt, um auf evidenzbasierte Weise die Einflussgröße Docetaxel in seiner Wirkung wirklich bestimmen zu können, und zwar unter der extremen Annahme, dass das Hazard Ratio bei Docetaxel hier bei 0,4 liegen würde und nicht bei 0,6, wie das bereits in der TAX 327 beobachtet wurde. In dieser Analyse ergibt sich ein Nutzen, der sowohl statistisch signifikant als auch klinisch relevant ist, wobei natürlich mit den Kovariablen eine entsprechende Adjustierung zu erfolgen hat.

Aus diesen Analysen geht hervor, dass trotz dieser kleinen Inbalancen allein die zeitliche Gabe von Docetaxel nicht für den therapeutischen Effekt von Sipuleucel-T verantwortlich gemacht werden kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Nachfrage dazu, Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Zu der letzten Sensitivitätsanalyse, die Sie genannt haben, der penalized Cox-Regression, habe ich noch zwei Nachfragen. Vielleicht geht das auch an die Kliniker. Eine Annahme, die dieser Analyse zugrunde liegt, ist, dass der Effekt von Docetaxel immer konstant ist, relativ gesehen, egal wann und wem ich das gebe, zu welchem Zeitpunkt.

Die andere Frage, die ich habe, ist – besser gesagt, Anmerkung –, wenn man sich die Kaplan-Meier-Kurven anschaut, stratifiziert nach den Patienten, die im Studienverlauf Docetaxel bekommen oder nicht, sieht man, dass der Unterschied maßgeblich auf den Patienten beruht, die kein Docetaxel bekommen. Wie werden diese Patienten in den Analysen berücksichtigt? Kann man dafür berücksichtigen, dass ein Patient, der eigentlich für Docetaxel geeignet gewesen wäre, aber zum Beispiel weil er zunächst mit einem Treatment Switch behandelt worden ist, dann am Ende kein Docetaxel bekommen hat? Wie werden die Patienten, die kein Docetaxel bekommen haben, obwohl sie eigentlich dafür geeignet gewesen wären, aber aufgrund anderer Behandlung das nicht bekommen haben, in dieser Sensitivitätsanalyse berücksichtigt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer antwortet aus Sicht der Kliniker? – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr Wörmann (DGHO): Ich glaube, dass Sie recht haben, Herr Vervölgyi. Ich gehe nicht davon aus, dass alle grundsätzlich immer gleich reagieren. Wir denken eher, dass die Patienten mit aggressiven Verläufen von Docetaxel mehr profitieren. Ich muss allerdings kritisch sagen – Sie haben es wahrscheinlich auch nachgeschaut –, es gibt inzwischen mindestens sechs randomisierte Studien zu Docetaxel, jeweils unterschiedliche Applikationen, einwöchentlich, zweiwöchentlich, und es gibt nur die TAX 327, die diesen Überlebensvorteil zeigt. Die einwöchentliche zeigt überhaupt keinen Überlebensvorteil, die zweiwöchentliche – im *Lancet* vor ein paar Jahren publiziert – zeigt einen

grenzwertigen Überlebensvorteil. Ich glaube, dass man Docetaxel nicht zu hoch loben darf, auch wenn die Studie damals gut ausgegangen ist.

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

Herr Dr. Whitmore (Dendreon) (Konsektivübersetzung durch Herrn Voigt): Wir erkennen an, dass nach dem Cox-Modell der gleiche Effekt bei der Gabe von Docetaxel bei allen Patienten eintreten kann. Deswegen haben wir uns bemüht, mit einer Hazard Ratio von 0,4 einen Worst Case zu inszenieren, um zu sehen, wie die Patienten tatsächlich unter der Gabe von Docetaxel reagieren.

Zu dem Teil Ihrer Frage, der sich darauf bezog, welche Patienten Docetaxel bekommen haben und welche nicht: Es ist nicht möglich, festzustellen, da wir solche Fragen nicht stellen, wer von den Patienten hätte Docetaxel bekommen können, es beispielsweise aber nicht bekommen hat, bezüglich der Sensitivitätsanalyse und deren Einbeziehung in das Dossier. In den einzelnen Studienberichten waren viele dieser Sensitivitätsanalysen eingeschlossen. Die zusammenfassenden Berichte über die Wirksamkeit beinhalteten weitere Sensitivitätsanalysen für die kombinierten Daten.

Das Dossier basiert letzten Endes auf diesen endgültigen Studienberichten und auf dem Wirksamkeitsbericht, die den Gesundheitsbehörden vorliegen.

Die penalized Cox-Analyse wurde erstellt während des Prozesses der Zulassung durch die EMA. Deswegen ist es nicht Bestandteil des Dossiers gewesen, sondern wurde erst in der Antwort des pharmazeutischen Herstellers beigefügt.

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

Herr Dr. Vervölgyi: Ich möchte klarstellen, was Sie gerade gesagt haben, und herausstellen, dass keine der Sensitivitätsanalysen adressieren kann, was mit Patienten passiert wäre, wenn sie Docetaxel bekommen hätten, dies aber nicht bekommen haben. Diese Unsicherheit bleibt nach wie vor bestehen. Sie lässt sich durch keine Ihrer Sensitivitätsanalysen adressieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr Wörmann (DGHO): Herr Vervölgyi, ich wollte schon betonen: Ich verstehe Ihren Punkt mit dem Docetaxel, weil es das einzige ist, was zu diesem Zeitpunkt eine Überlebenszeit bringt. Aber ich bin wirklich sehr kritisch, ob man das zu hart belasten dürfte, einmal wegen der Art der Docetaxel-Gabe und dass es keine Studie gibt, die frühere gegen spätere Docetaxel-Therapie randomisiert hat, wir wissen nicht, ob es einen Überlebensunterschied macht. Das heißt, ich bin nicht sicher, ob die Annahme solide genug ist, um das ganze Konzept infrage zu stellen.

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

Frau Dr. Wieseler: Herr Wörmann, wenn ich Sie eben richtig verstanden habe, gehen Sie nicht von dem sogenannten Common-Treatment-Effekt aus. Sie gehen also nicht davon aus, dass es unabhängig davon, wann ein Patient Docetaxel bekommt, immer zum gleichen Ergebnis kommt. So habe ich Ihren ersten Beitrag verstanden. Genau das ist unser Problem hier: dass die Analysen auf der Annahme beruhen, dass wir einen Common-Treatment-Effekt haben, also dass der Effekt unabhängig davon ist, wann die Patienten den bekommen. Es ist einfach ein Problem, dass wir das hier ebenfalls als nicht gegeben ansehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr Wörmann (DGHO): Der Punkt, den ich gerade in Ergänzung noch machte, war: Wir sind nicht mehr ganz überzeugt, dass überhaupt Docetaxel genau diesen Überlebenszeitvorteil macht, der immer postuliert wird. Auch wenn man sich die Studien von damals anschaut: In einem Arm ist Estramustin zu Docetaxel gegeben worden. Es war eine Kombitherapie. Im zweiten ist gegen Mitoxantron verglichen worden, wozu es keine Studie gab. Das heißt, wir wissen nicht, ob dieser Arm schlechter gelaufen ist. Wir stellen grundsätzlich im Moment ein bisschen infrage, ob Docetaxel wirklich so wirksam ist, wie die 2004 publizierte Studie das annimmt. Deswegen finden wir es ein bisschen schwierig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Herr Rodewyk.

Herr Dr. Rodewyk: Herr Professor Wörmann hat gerade schon gesagt, dass die Infusionstherapie nicht einmal bei den Urologen in der Klinik, sondern bei ihm in der Klinik gemacht wird. Jetzt ist es ein Medikament, das wahrscheinlich im ambulanten Bereich überhaupt nicht zum Einsatz kommt. Da stellt sich für mich die Frage: Warum ist kein Freistellungsantrag gestellt worden? Dann müssten wir uns mit dieser Geschichte hier nicht wirklich beschäftigen.

Das andere noch einmal, auch wenn wir darum kreisen: Wenn ich Sie richtig verstanden habe, Herr Professor Wörmann: Bei den Patienten, die wenig Symptome haben, würden Sie das Docetaxel erst gar nicht einsetzen – das würde auch von der Indikation her passen –, und erst bei einer Akzeleration der Erkrankung würden Sie das Docetaxel dazutun, auch wenn Sie sagen, alleine taugt das Zeug eigentlich nichts?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann, exakt so haben Sie es nicht gesagt.

(Heiterkeit)

Aber war das andeutungsweise richtig zusammengefasst?

Herr Prof. Dr Wörmann (DGHO): Nein. Docetaxel ist wirklich nur indiziert bei den symptomatischen Patienten. Beim asymptomatischen kann ich ein Taxan, wo alle Haare ausfallen, wo Polyneuropathie ist, egal wie gut der Mensch drauf ist, nicht geben. Das ist eine andere Indikation. Die Frage ist nur: Wenn im Moment die Argumentation im IQWiG-Bericht darauf ging, dass Docetaxel eine Verzerrung der Überlebenszeitdaten macht, wir im Moment aber grundsätzlich infrage stellen, ob Docetaxel wirklich so gut ist und überall so gegeben werden sollte, dass es das überhaupt macht, dann bin ich nicht sicher, ob die Grundannahme dafür stimmt.

Der zweite Punkt von Ihrer Seite aus: Nein, es ist absolut eine ambulante Therapie. Die Infusionsreaktion ist nicht stark. Die Patienten haben einen relativ großen Aufwand zu erleiden. Sie müssen erst wie bei einer Stammzellseparation zwei Stunden in der Leukapherese liegen. Dann wird ihnen das Blut abgenommen. Das wird dann im Labor aufgearbeitet mit dieser Vakzine. Drei Tage später wird es wie eine Transfusion zurückgegeben. Die Urologie in Aachen macht das auch selbst. Wir an der Charité haben gesagt: Wir kooperieren so gut zusammen, da macht es Sinn, dass wir das bei uns in der Ambulanz machen, wo laufend transfundiert wird, Thrombozyten, Stammzellen, alles ambulant, auch Immuntherapie gemacht wird, dann machen wir doch diese Immuntherapie bei uns, weil die Schwestern jede Nebenwirkung sofort erkennen, was ein anderer Arzt erst lernen müsste. Das war der Grund, nicht weil es so schwierig ist, sondern um das Management für die Patienten zu verbessern. – Ist das okay? – Deswegen ist es eine ambulante Therapie. Wir werden das nicht stationär machen.

(Herr Dr. Rodewyk: Ambulant! Das war ja die Frage!)

– Die Patienten sind nicht krank genug für die stationäre Aufnahme.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ehrmann, bitte schön.

Herr Ehrmann: Von unserer Seite ist es grundsätzlich so, dass die Therapieform Immuntherapie, eine neue Form der Vakzine, sehr interessiert verfolgt wird. Unser Interesse ist natürlich, dass es bei dieser Art von Medikamenten nachhaltige Erfolge gibt, weil hier das Immunsystem unterstützt wird, und wir haben die Hoffnung, dass sich die Resistenzbildung usw. verzögert und die Nebenwirkungen eventuell geringer sind als bei anderen Medikamenten. Aber im konkreten Fall sieht es so aus, dass wir im Vergleich zu Medikamenten, die bereits auf dem Markt sind, wie Abirateron, wie Enzalutamid und Radium 223, keine Möglichkeit haben, mit diesen Mitteln die Progression zu stoppen oder zu unterbrechen oder auf Symptome einzuwirken. Das heißt, wenn jemand die Immuntherapie macht, wird er früher in die Progression kommen und wird früher Schmerzen bekommen. Das heißt, das Risiko besteht, dass ihm eine helfende Therapie vorenthalten wird. Das muss man dabei immer bedenken. Das heißt, es ist in dieser Beziehung so, auch was das Overall Survival angeht, wenn man davon ausgeht, dass die vier Monate stimmen, dass die anderen Mittel, die bereits auf dem Markt sind, bereits vergleichbaren Nutzen haben, dass der Stellenwert von diesem Medikament nicht ganz klar ist.

Wenn man sich die Sachen konkreter anschaut, ist noch zu fragen: Kann es nicht sein, dass durch das Crossover bei den Patienten, die das Placebo erhalten haben, etwas anderes eintritt? Die haben beim Crossover nicht das Original bekommen, sondern die haben eine vereinfachte Variante mit toten, nicht individuell angepassten Zellen bekommen. Das heißt, es ist sogar möglich, dass das Crossover andere Effekte bewirkt hat, die aber nicht klar sind.

Also, es kann vielleicht sein, dass es effektiver war als das Original. Hier ist quasi eine gewisse Verunreinigung beim Bias-Potential der Daten möglich. Dann weiß man auch nicht, wie viele Patienten tatsächlich teilgenommen haben. Es sind über 75 Zentren. Jedes Zentrum wird andere Kriterien gehabt haben, wann und warum sie Docetaxel bei Patienten, die in Progression gekommen sind, eingesetzt haben. Das ist sehr undurchschaubar und heutzutage nicht mehr reproduzierbar.

Dann wollte ich noch darauf hinweisen, dass in der Leitlinie der Empfehlungsgrad nicht A, sondern 0 ist. Das heißt, Empfehlungsgrad A bezieht sich nur auf die möglichen Alternativen zum Abwarten. Empfehlungsgrad 0 ist eine Kannempfehlung, während bei Abirateron ein Empfehlungsgrad B eine Sollteempfehlung ist, also eine klare Abstufung. Das heißt also, es ist von der Leitlinie her nicht als eine vorrangige Therapieempfehlung anzusehen. Außerdem steht in der Leitlinie, dass erst bei PSA < 20 überhaupt eine Signifikanz festgestellt werden kann. Das ist im Bericht der DGHO/DGU nicht enthalten. Da wird suggeriert, dass eine Zunahme der Evidenz vorliegt, je kleiner PSA ist. Das trifft so nicht zu. Deswegen möchte ich widersprechen.

Dann wollte ich darauf hinweisen, es gibt in der Tat schon eine Studienlage zu Docetaxel bei Patienten mit symptomfreiem Prostatakrebs, die kurz vor der Kastrationsresistenz stehen, das heißt, es handelt sich um metastasierten Prostatakrebs, die sogenannte CHARTED-Studie, die ist auf der amerikanischen ASCO-Konferenz von Professor Sweeney vorgestellt worden. Sie zeigte für Docetaxel bei Männern ab vier Knochenmetastasen einen Überlebensgewinn von 17 Monaten. Das ist mit keinem anderen bisherigen Krebsmittel vergleichbar. Es handelt sich um Männer, asymptotische Männer, die kurzfristig vorher kastrationsresistent geworden sind. Kastrationsresistenz ist eine lange Übergangsphase, man konstruierte zwar eine Grenze, wenn es ansteigt und Progressionen unter Kastrationsresistenz sich langsam entwickeln, aber biologisch gesehen ist es eine längere Übergangsphase, wo sich die Zellklone ausdifferenzieren. Das heißt, es ist anzunehmen, dass es sich um ähnliche Patientengruppen handelt, die einerseits mit Sipuleucel behandelt worden sind und in der

neuen, aktuellen Studie mit Docetaxel behandelt worden sind, mit dem entsprechend großen Overall Survival Benefit.

Das heißt, das Verzerrungspotenzial durch frühe oder späte Docetaxel-Gabe ist enorm hoch, wenn man den Hintergrund hat, dass das alleine hier schon 17 Monate geworden sind. Es zeigt sich in der Sweeney-Studie selbst bei Patienten, die weniger als vier Metastasen haben, bereits ein Trend. Dass es überhaupt keinen Hinweis geben soll in diesem Bereich, halte ich nicht ganz für zutreffend.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Professor Wörmann, bitte dazu, aber bitte kein wissenschaftliches Koreferat, sondern kurz und prägnant.

Herr Prof. Dr Wörmann (DGHO): Nein, ich muss mich ja entschuldigen. Ich mache einen Studentenkurs, und da heißt es: Der Patient hat immer recht. Jetzt ist es ein bisschen unglücklich, wenn ich Ihnen direkt widerspreche.

Ich mache drei Punkte. Das eine ist die Sweeney-Studie im ASCO. Die haben wir bei uns auch vorgestellt. Das ist eine wichtige Studie. Aber sie hat große methodische Probleme, weil die Einschlusskriterien im Verlauf der Studie geändert worden sind. Das ist der Grund, warum wir uns zurzeit sehr schwer tun, Patienten in der frühen Phase eine Chemo zu geben. Außerdem ist die Studie vor über 10 Jahren, fast 15 Jahren designt worden. Da gab es weder Abirateron noch Enzalutamid. Das macht es schwierig, das heute noch zu transferieren.

Sie sagten gerade, es gibt eine Diskrepanz zwischen S3-Leitlinie und dem, was wir jetzt geschrieben haben. Die Tabelle 2, die wir in unserer Stellungnahme drin haben, ist exakt dieselbe, die wir auch in die Leitlinie geschrieben haben. Deswegen haben wir das übernommen. Es sind dieselben, die das machen.

Der letzte Punkt ist: Ich glaube, es ist absolut wichtig, dass man heutzutage darauf hinweist, dass Abirateron und Enzalutamid Alternativen sind und dass die auch angeboten werden müssen. Das ist der Grund, warum man so etwas in Tumorkonferenzen verhandeln sollte, damit nicht ein Patient schlechter behandelt wird, als mit einer anderen Therapie möglich wäre.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Mayer, bitte.

Herr Dr. Mayer: Ich habe eine kurze Nachfrage zu einer Frage, die Herr Ehrmann vorhin schon gestellt hat. Die Kontrolltherapie mit APC alleine, wo kryoeingefroren worden ist: Gibt es Untersuchungen, dass das genauso wirksam ist wie Sipuleucel-T, oder wie ist die Verarbeitung, wenn es eingefroren wird? Gibt es da Daten? Wie verhält sich das im Vergleich zu Sipuleucel-T?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Dr. McCoy, bitte.

Frau Dr. McCoy (Dendreon) (Konsektivübersetzung durch Herrn Voigt): Ich werde diese Frage beantworten. – Diese Kryotherapie ist nicht Sipuleucel-T. Die wird gewonnen aus zwei Dritteln der Zellen aus der Leukapherese und nicht aus 100 Prozent. Das heißt, es wurde zunächst eingefroren; es waren also keine Frischzellen. Die Zellen wurden, wenn der Patient bereit war, diese zu empfangen, entsprechend aufgetaut und in eine Kultur gemischt und dann mit dem Fusionsantigen gemischt. Der Herstellungsprozess ist analog zu dem der Herstellung von Sipuleucel-T. Allerdings wurden die Produktabgabeparameter entsprechend geändert. Das mussten wir auch tun, weil wir weniger Zellen benutzen. Wir haben, wie gesagt, nur zwei Drittel der Zellen benutzt und nicht 100 Prozent der Zellen.

Zu den potenziellen Effekten, den Auswirkungen dieser Therapie möchte Jim Whitmore etwas sagen.

Herr Dr. Whitmore (Dendreon) (Konsekutivübersetzung durch Herrn Voigt): Was die Analyse der Daten für APC8015 betrifft, sind, wie Frau Dr. McCoy ausgeführt hat, ähnliche Parameter bei der Herstellung zu sehen. Bei den unerwünschten Ereignissen lagen die Ergebnisse zwischen der Kontrollgruppe und Sipuleucel-T, wobei die häufigsten unerwünschten Ereignisse Schüttelfrost und Fieber waren, wobei aber der randomisierte Vergleich zur APC8015 in der Analyse durchaus dafür Anlass gibt, einen entsprechenden Zusatznutzen zugrunde zu legen.

Noch eine Anmerkung zu der vorher gestellten Frage. Bei mCRPC lassen es die Daten nicht zu, festzustellen, wie weit der Einfluss der zeitlichen Gabe von Docetaxel eine tatsächliche Auswirkung auf die Behandlung hat. Das könnte man anhand der IMPACT-Studie ebenso sehen, wo wir eigentlich auf ein Ergebnis von 1,6 Monaten als Unterschied kommen.

Frau Dr. McCoy (Dendreon) (Konsekutivübersetzung durch Herrn Voigt): Ich würde gerne auf einige Anmerkungen von Herrn Ehrmann etwas sagen. Soweit ich das verstanden habe, sehen Sie nicht den unmittelbaren Nutzen für den Einsatz der Sipuleucel-T-Therapie im Vergleich zu anderen Therapien. Es war das Risiko der frühzeitigen Progression. Ich glaube, die Datenlage aus den Studien zeigt nicht diese zeitige Progression. Aber es gab keine signifikante Angabe zur Zeit bis zur Progression. Das ist etwas, was typisch ist für die Immuntherapie, weil es danach einen Effekt auf die Tumorzellen selbst hat. Das wird bei anderen Immuntherapien ähnlich gesehen, zum Beispiel bei Ipilimumab. Letzten Endes heißt das wiederum, dass das auch dann eine Rolle spielt, wenn wir den Überlebensvorteil betrachten.

Außerdem wurde gesagt, dass es ein Risiko gibt, dass man möglicherweise keine anderen Therapien mehr anbietet. Es ist klar auch aus der IMPACT-Studie, dass es beispielsweise insbesondere bei der Gabe von Sipuleucel-T, in diesem Arm, wesentlich mehr Gaben an Docetaxel gegeben hat. Deswegen sehe ich da überhaupt kein Risiko, dass möglicherweise bei der Gabe von Sipuleucel-T andere Medikamente, andere Therapien nicht zum Zuge kämen.

Da der Wirkmechanismus von Sipuleucel-T sich signifikant von den Wirkmechanismen aller anderen Prostatakarzinomtherapien unterscheidet, deutet das darauf hin, dass es bei der Gabe von zusätzlichen Medikationen überhaupt keine Probleme geben sollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diese Ergänzungen. – Herr Vervölgyi, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe noch eine Frage zu den Patienten, vor allen denen, die die Crossover-Therapie bekommen haben. Im Endeffekt ist es immer noch so, dass da aus unserer Sicht relativ viel Unsicherheit besteht. Die Patienten, die die Crossover-Behandlung bekommen haben, sind in der einarmigen Studie sozusagen aufgefangen und weiter beobachtet worden. Im Hinblick darauf, dass man versucht, die Daten zu verstehen, wäre es sehr sinnvoll gewesen, mehr Informationen auch über diese Patienten zu haben. Die Frage, die sich mir stellt, ist, warum die Daten, die aus dieser einarmigen Studie hervorgehen, nicht im Dossier dargelegt worden sind, und sei es im Modul 5, einfach nur um weiter zu verstehen, was nach Progression passiert: Wie lange ist die Zeit bis zur Postprogression? Wie ist das Verhältnis zwischen Switch und anschließender Docetaxel-Gabe etc.?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Vervölgyi. – Wer möchte darauf antworten? – Herr Whitmore, bitte.

Herr Dr. Whitmore (Dendreon) (Konsekutivübersetzung durch Herrn Voigt): In der Phase-III-Studie wurde gezeigt, dass 66 Prozent der Patienten im Kontrollarm die Salvage-Therapie bekommen

haben. Das ist auch im Studienbericht und in den Ausführungen zur Wirksamkeit und in den Sensitivitätsanalysen entsprechend festgestellt worden und auch Teil der Cox-Regressionsanalyse.

Den Ärzten steht es natürlich frei, entsprechend ihrer klinischen Erfahrung Entscheidungen über die weiter fortzuführende Therapie zu treffen. Wir hatten einfach den Eindruck, dass die Ärzte sich entschieden, gesünderen Patienten diese Salvage-Therapie im Kontrollarm anzubieten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Das hat aus meiner Sicht – ich bin nur Jurist – die Frage nicht beantwortet. Die Frage oder der Wunsch, der hier geäußert wurde, ging in die Richtung, dass man die Daten der Nachverfolgung sicherlich gut hätte aggregieren können und dann eben gut für eine Gesamtbetrachtung hätte brauchen können. – Frau Dr. Wieseler, Sie haben das Wort.

Frau Dr. Wieseler: Richtig, Herr Hecken. Unsere konkrete Frage war: Warum gibt es im Dossier den Studienbericht der Follow-up-Studie nicht? Das ist unsere konkrete Frage. Denn das hätte uns gegebenenfalls Informationen darüber gegeben, die es uns leichter machen, diese Daten zu interpretieren.

Ich habe noch zwei Verständnisfragen. Zum einen haben Sie eben beschrieben, dass ein Teil der Patienten die kryokonservierte Sipuleucel-T-Behandlung erhalten hat. Was uns verunsichert hat, ist, dass in der FDA-Bewertung noch davon die Rede ist, dass 73 Prozent der Patienten im Placeboarm ein Non Frozen Sipuleucel Salvage Treatment bekommen haben. Das können wir nicht einordnen. Vielleicht können Sie das noch erläutern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Wieseler. – Wer möchte antworten? - Bitte.

Frau Dr. McCoy (Dendreon): Zunächst muss ich sagen, die Zahlen können abweichen. Die Abweichungen in den Zahlen beziehen sich darauf, dass die FDA insbesondere die P11-Studien einbezogen hat, was ein früheres Stadium des Prostatakarzinoms beinhaltet, wir allerdings mit unseren Zahlen diese drei mCRPC-Studien einschlossen. Was genau der Unterschied in den Zahlen ist, die Sie von uns abgefragt haben, müssen wir noch versuchen herauszufinden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Wieseler, helfen Sie bitte bei der Klärung.

Frau Dr. Wieseler: Entschuldigung, da habe ich mich nicht klar genug ausgedrückt. Sie haben eben davon gesprochen, dass die Patienten in dem Switch eine kryokonservierte Sipuleucel-Behandlung erhalten haben, hier in dem FDA-Bericht als Frozen Sipuleucel Treatment bezeichnet. In dem FDA-Bericht steht aber auch, dass die Placebopatients ein Non Frozen Sipuleucel erhalten haben, und zwar zu 73 Prozent. Das können wir nicht einordnen. Wir sind bisher davon ausgegangen, dass der Switch in diesem kryokonservierten Sipuleucel bestanden hat. Wir können die Aussage, dass Placebopatients Non Frozen Sipuleucel Treatment bekommen haben, nicht einordnen. - Vielleicht als zusätzliche Information: Der Abschnitt bezieht sich nur auf die IMPACT-Studie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer antwortet? – Frau Dr. McCoy.

Frau Dr. McCoy (Dendreon) (Konsekutivübersetzung durch Herrn Voigt): Ohne den genauen Text vor mir zu haben, kann ich das vielleicht nicht 100 Prozent genau beantworten. Aber mein Verständnis ist es, dass die Patientinnen und Patienten die in die Placebogruppe randomisiert wurden, ein Drittel der Leukos frisch und nicht stimuliert erhielten. Zwei Drittel sind kryogefroren gewesen, das heißt, bis der Patient bereit war, zu sagen, er möchte nach der Leukapherese die gefrorenen Leukos rücktransfundiert bekommen.

Frau Dr. Wieseler: In diesem Zusammenhang wäre der Bericht der Salvage-Phase hilfreich gewesen.

Frau Dr. McCoy (Dendreon) (Konsektivübersetzung durch Herrn Voigt): Wenn Sie Interesse an diesen Studien haben, würden wir die Ihnen gern zur Verfügung stellen. Allerdings wird darin keine Wirksamkeit festgestellt. Die Wirksamkeitsstudien sind die 9901 und 9902A und 9902B. Das sind die Studien, die wir Ihnen bereits vorgelegt haben.

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

Frau Dr. Wieseler: Die Frage ist, ob die Berichte weitere Patientencharakteristika aus dieser Switchphase enthalten, die es uns erlauben würden, die Daten zu interpretieren, besser als wir das jetzt können, zum Beispiel zu den Zeitpunkten der verschiedenen Therapien und zu den Zeitpunkten der Postprogression.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte, Herr Whitmore.

Herr Dr. Whitmore (Dendreon) (Konsektivübersetzung durch Herrn Voigt): Die Studienberichte geben Auskunft über die Patienten der Salvage-Phase. Da geht es um Sicherheitsaspekte. Sie geben wenig Information oder keine Information über das Gesamtüberleben oder die Zeit bis zur Progression der Erkrankung. Alle Informationen, die relevant sind, finden sich in der Phase-III-Studie, die Ihnen bereits vorliegt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Ehrmann, bitte.

Herr Ehrmann: Ich bin Patient und vertrete den Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe. Meine abschließende Frage ist, warum es nicht gelungen ist, Daten zur Lebensqualität zu erheben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Dr. McCoy, bitte.

Frau Dr. McCoy (Dendreon) (Konsektivübersetzung durch Herrn Voigt): Als die Studien aufgelegt wurden und das Studiendesign verabschiedet wurde, ging es im Wesentlichen darum, diejenigen Endpunkte anzusprechen, die für die Zulassung durch die Regulierungsbehörden notwendig waren. Als die Studie durchgeführt wurde, wurde bei der Erhebung ebenfalls auf die Lebensqualität nicht so großer Wert gelegt.

(Herr Ehrmann: „Nicht so großer Wert“!)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das haben wir leider häufiger. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr Wörmann (DGHO): Ich wollte nur kurz klarstellen, dass zwischendurch Frau Wieseler und die Firma Dendreon über verschiedene Dinge geredet haben. Einmal war die Antwort, wie das Placebo gestaltet wurde, und da waren diese Non Frozen Cells mit drin. Dann geht es um den Switch, und das ist das Entscheidende. Da fehlen offensichtlich Daten zur Postprogressionstherapie, die sehr sinnvoll gewesen wären.

Ich glaube, ganz grundsätzlich – das haben Sie gerade adressiert – ist das eine typische Studie, die auf Zulassung getriggert wurde, 2004 bis 2007 konzipiert worden ist. Da ist Risk Benefit Assessment, also Risiko-Nutzen-Bewertung, nicht mit drin gewesen. Das sind Dinge, mit denen man jetzt umgehen muss. Ich habe es am Anfang schon gesagt: Wir sind der Meinung, dass trotzdem etwas dran ist für eine Subgruppe von Patienten und dass der Überlebensvorteil etwas hat, auch wenn es nach heuti-

gen Kriterien – Herr Ehrmann hat es, glaube ich, sehr korrekt gesagt – nicht eine Studie ist, die alle Daten liefert, die wir heute gerne haben möchten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, auf Zulassung getrimmt, wie Sie zu Recht sagen, Herr Wörmann, und selbst im Zulassungsprozess bei der EMA sehr strittig diskutiert, weil auch da, glaube ich, an der einen oder anderen Stelle dann sicherlich Risikodaten gerne gesehen worden wären, die über das hinausgehen, was hier vorgelegt wurde. – Sie haben noch einmal das Wort, Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr Wörmann (DGHO): Das ist eine der wenigen Male, wo ich mich in Ihr Gebiet verirrt habe. Es gibt einen schönen Artikel im *Harvard Law Review*, wo genau diese Studie diskutiert wurde und ob nicht die erste Studie, die hier als nicht akzeptabel gewertet wurde, nicht schon für eine Zulassung hätte ausreichen müssen. Wenn es so ist, dann habe ich einiges gelernt, wie man damit umgehen muss.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie haben offenbar noch Tagesfreizeit, wenn Sie sich in solche juristischen Gebiete verirren, Herr Wörmann.

(Heiterkeit)

Frau Dr. Grell, bitte.

Frau Dr. Grell: Ich habe eine Frage zu den Kosten. Ich verstehe den Ablauf so, dass eine Leukapherese gemacht wird, dann kommt das Material zu Ihnen und wird aufbereitet und dann an den Patienten zurückgegeben. Sind in den Kosten der Leukapheresen drin, bezahlen Sie auch in Deutschland den Arzt zur Herstellung der Leukapherese? – Dann habe ich noch eine weitere Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer beantwortet diese Frage? – Herr Dr. Stubbs.

Herr Dr. Stubbs (Dendreon) (Konsektivübersetzung durch Herrn Voigt): Für uns ist in den Kosten der gesamte Prozess enthalten. Es sind sämtliche Kosten von der Zellgewinnung bis zur Rückinfundierung. Das heißt, wir bezahlen für die Leukapherese, wir bezahlen den Arzt, und wir bezahlen auch den Transport zum Hersteller bzw. zum Labor und zurück zum Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Dr. Grell, zweite Frage.

Frau Dr. Grell: Meine zweite Frage bezieht sich darauf, dass bei 25 Prozent der Patienten laut EMA zwei und mehr Leukapheresen notwendig waren, die Infusionen zu applizieren, also die DC zu maximieren. Im Post Marketing waren es auch etwa 20 Prozent. Sind das Zahlen, mit denen man rechnen kann?

Herr Dr. Stubbs (Dendreon) (Konsektivübersetzung durch Herrn Voigt): Wenn ich Ihre Frage richtig verstanden habe, fragten Sie jetzt, welcher Prozentsatz der Patienten mehr als drei Leukapheresen brauchte. Die Zahlen, die Sie genannt haben, sind so weit okay. Beim Post Marketing in den USA gehen die Zahlen sogar noch etwas herunter, wobei wir auch sagen müssen, wenn es weitere Leukapheresen gibt, dann übernehmen wir auch die Kosten für diese Leukapheresen, wenn sie medizinisch notwendig sind.

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

Frau Dr. Grell: Im Post Marketing sind das dann 19 Prozent, also 6 Prozent weniger, oder gibt es neuere Erkenntnisse?

Herr Dr. Stubbs (Dendreon) (Konsekutivübersetzung durch Herrn Voigt): Um ganz ehrlich zu sein, ich kann Ihnen jetzt mit ganz präzisen Zahlen nicht weiterhelfen, aber unsere Erfahrung in der Europäischen Union basiert auf einer ganz kleinen Phase-II-Studie, in der 47 Patienten aus vier Ländern eingeschlossen waren. Das waren Frankreich, Österreich, das Vereinigte Königreich und die Niederlande. Von der Gesamtzahl von 47 Patienten gab es nur 2, die eine zusätzliche Leukapherese brauchten.

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

Frau Dr. Grell: Wie viele Zentren sind in Deutschland zurzeit zertifiziert, und mit wie vielen Zentren planen Sie in Deutschland über welchen Zeitraum?

Herr Dr. Stubbs (Dendreon) (Konsekutivübersetzung durch Herrn Voigt): Bei Sipuleucel-T handelt es sich um eine individualisierte Therapie. Insofern bedarf es großer Anstrengungen, die logistischen Grundlagen für diese zur Verfügung zu stellen und die Betreuung innerhalb der Therapie gewährleisten zu können. Wir haben gegenwärtig in Deutschland vier Zentren, die in der Lage sind, Sipuleucel-T herzustellen. Wir sind im Prozess, weitere Zentren aufzubauen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr Wörmann (DGHO): Ganz kurz, Frau Grell. Wir sind hoch interessiert, dass das in universitären Zentren und nicht sehr breit angeboten wird. Wir möchten schon klar, dass die Indikation bei diesen Patienten stimmt, weil es ein aufwendiger Prozess ist. Wir möchten auch, dass die Leukapheresen in Zentren gemacht werden, die das können. In der Charité zum Beispiel macht das die Gruppe, die auch die Stammzellen apherisiert. Ich möchte nur versierte Leute dafür zulassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weitere Fragen? – Frau Dr. Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Ich habe noch eine grundsätzliche Frage zu den Studiendesigns der randomisierten Studien. Das Problem, das wir im Moment haben, ist die potenzielle Verzerrung durch das Treatment Switching. Sie haben das Crossover bereits in Ihrer ersten Studie erlaubt, wo Sie eigentlich noch keine Information darüber hatten, dass dieses Präparat einen Nutzen hat, und in einer Situation, in der es Folgetherapien für die Patienten gibt. Auf Basis welcher Überlegung haben Sie bereits in der ersten Studie ein Crossover erlaubt, das uns jetzt in diese unglückliche Situation gebracht hat?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Eine sehr spannende Frage. Wer möchte das machen? – Frau Dr. McCoy.

Frau Dr. McCoy (Dendreon) (Konsekutivübersetzung durch Herrn Voigt): Zu dem Zeitpunkt, als wir die Studien begannen – das wissen Sie selbst –, stand Docetaxel noch nicht als zugelassenes Medikament zur Verfügung. Das heißt, damals, als wir die Studien auflegten, 9901 und 9902A, gab es für die Patienten eigentlich keine Hoffnung auf Überleben. Wie Sie sicherlich wissen, war der primäre Endpunkt progressionsfreies Überleben. Insofern ist das Crossover nach der Progression sicherlich nichts, was irgendeinen Einfluss auf die Situation des Patienten hätte. Das Crossover war eine der Forderungen der Regulierungsbehörden aus ethischen Erwägungen heraus.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen sehe ich nicht. Dann würde ich dem pU oder anderen Stellungnehmern die Möglichkeit geben, aus ihrer Sicht kurz ihre wichtigsten

Punkte vorzutragen. Sie müssen das nicht. Wir haben, glaube ich, alles diskutiert, was zu diskutieren war. Dann würden wir diese Anhörung schließen. – Herr Rasch vom vfa, bitte schön.

Herr Dr. Rasch (vfa): Nur eine kurze Anmerkung zum Stellenwert der Daten, die wir vorliegen haben. Ich glaube, es gilt hier noch einmal abschließend festzuhalten, dass es eine Feststellung der Zulassungsbehörde zu den Daten zum Gesamtüberleben gibt. Das war zwar eine umstrittene Entscheidung auch innerhalb der EMA, aber nichtsdestotrotz ist das offizielle Votum, dass die Ergebnisse, die wir dort sehen, vom Ausmaß so groß sind, dass die nicht alleine auf die Verzerrungseffekte zurückgeführt werden können. Das ist ein Ergebnis, das jetzt gegenüber der Feststellung des IQWiG steht, was auch unter unterschiedlichen methodischen Ansätzen durchaus nachzuvollziehen ist, aber für die anschließende Beschlussfassung des G-BA sollte dies noch einmal betont werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Rasch. – Nun hat der pU die Möglichkeit, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zusammenzufassen. Wer möchte? – Frau Dr. McCoy.

Frau Dr. McCoy (Dendreon) (Konsektivübersetzung durch Herrn Voigt): Ich darf mich zunächst für die Einladung bedanken, dass wir die Möglichkeit hatten, unsere Informationen zu Sipuleucel-T Ihnen von Angesicht zu Angesicht darzubieten. Wir haben einige wichtige Punkte ansprechen können, zum Beispiel das Gesamtüberleben als Vorteil unserer Therapie. Wir haben die Frage des Nutzens mit verschiedenen Regulierungsbehörden en détail diskutiert, und wir stellen fest, dass es da durchaus unterschiedliche Meinungen hier gibt. Wir glauben nach wie vor, dass der Überlebensvorteil von Sipuleucel-T, wie in den drei randomisierten klinischen Studien dargestellt, aufrechterhalten werden kann. Wir sind nicht der Meinung, dass die Gabe von Docetaxel einen Einfluss auf das Gesamtüberleben hatte. Auch höhere Dosen bei der Gabe von Docetaxel hatten unserer Meinung nach keinen Einfluss auf das Gesamtüberleben, das durch die Gabe von Sipuleucel-T erreicht wurde. Es gibt keine Belege dafür, dass die frühere Gabe von Docetaxel im Rahmen einer Behandlung von mCRPC einen erheblichen Einfluss hätte. Wir diskutierten auch den Crossover, das heißt hin zu den gefrorenen Produkten. Ich muss noch einmal betonen, dass das nicht eine Therapie ist, die der von Sipuleucel-T genau entspricht, und hier auch keine Reduzierung des Gesamtüberlebens eintritt. Wir haben die Daten aus den drei randomisierten kontrollierten Studien vorgestellt mit einem erheblichen Nutzen für die Verbesserung des Gesamtüberlebens. Wir sind der Meinung, dass das einen erheblichen Nutzen gegenüber den Vergleichstherapien darstellt. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für die interessante und in einigen Punkten Erhellung bringende Diskussion. Wir werden das jetzt zu wägen und in die Entscheidung einzu beziehen haben, was heute hier diskutiert wurde. Danke, dass Sie da waren.

Diese Anhörung ist beendet.

Schluss der Anhörung 13.10 Uhr