

# Mündliche Anhörung



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

## **hier: Wirkstoff Abirateronacetat**

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 24. April 2018  
von 10:00 Uhr bis 11:22 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Röseler

Herr Dr. Tuschl

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

Herr Dr. Fiore

Herr Kleining

Herr Metin

Herr Dr. Sindern

Angemeldete Teilnehmer für die **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**:

Herr Dr. Fetscher

Herr Prof. Dr. Ludwig

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU)**:

Herr Prof. Dr. Grimm

Angemeldeter Teilnehmer des **Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10.00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** So, meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Wir befinden uns im frühen Nutzenbewertungsverfahren, wobei frühe Nutzenbewertung vielleicht ein bisschen falsch ausgedrückt ist. Neues Anwendungsgebiet von Zytiga, das schon Gegenstand der Beratungen bei uns im G-BA war. Wir haben heute die mündliche Anhörung auf der Basis der Dossierbewertung des IQWiG vom 13. März 2018, die Sie kennen. Zu dieser Dossierbewertung haben Stellung genommen zum einen der pharmazeutische Unternehmer Janssen-Cilag, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Astellas Pharma GmbH und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Ich muss wie üblich wieder für unser Wortprotokoll die Anwesenheit feststellen. Für Janssen-Cilag begrüßen wir Frau Dr. Röseler – –

(Frau Dr. Röseler: Frau Dr. Röseler ist für Astellas Pharma da!)

– Ach so, ist richtig, ist absolut richtig.

Für Janssen-Cilag begrüßen wir Herrn Dr. Sindern. Wieso sitzen Sie jetzt so an der Seite, verstehe ich auch nicht, na ja – –

(Herr Dr. Sindern (Janssen-Cilag): Wir haben uns hinter die Schilder gesetzt!)

– das ist ein bisschen doof, aber wir kriegen es auch so hin –, Herr Sindern, Herr Metin, Herr Kleining und Herr Dr. Fiore, dann Frau Dr. Röseler und Herr Dr. Tuschl von Astellas, Herr Dr. Fetscher sowie Herr Professor Dr. Ludwig von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Herr Professor Wörmann von der DGHO, Herr Professor Grimm von der Deutschen Gesellschaft für Urologie und Herr Rasch vom vfa.

Üblicher geschäftsleitender Hinweis: Wir führen Wortprotokoll, deshalb Name, entsendendes Unternehmen bzw. Institution nennen.

Zunächst werde ich gleich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit zur Einführung geben. Eine Frage, die wir sicherlich erörtern sollten, ist zum einen aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, aber auch aus Sicht der Kliniker: Wie repräsentativ sind die in der Studie gewählten Kriterien zur Definition von Hochrisikopatienten vor dem Hintergrund fehlender einheitlicher Definitionen, zum Beispiel aus Leitlinien? Zu betrachten ist hier: Inwieweit stellt diesbezüglich zum Beispiel die Tumorgröße ein weiteres Merkmal für Hochrisikopatienten dar? Da gibt es ja so zwei, drei Anmerkungen, über die wir sprechen müssen. Dann sollten wir uns unterhalten über das, was zum Beispiel die AkdÄ problematisiert hat, nämlich die Frage, wie die bestehenden Unsicherheiten hinsichtlich der Folgetherapien nach Progression einzuordnen sind? Das sind aber nur zwei von sicherlich mehreren Fragen, die sich in der Diskussion ergeben.

Ich würde zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, einzuführen. Wer macht das? – Herr Sindern, bitte schön.

**Herr Dr. Sindern (Janssen):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Möglichkeit, hier einleitende Worte in dem Stellungnahmeverfahren zu, wie es ausführlich heißt, Abirateronacetat in Kombination mit Prednison oder Prednisolon und ADT zu sagen. Ich werde im weiteren Verlauf immer kurz Abirateron sagen.

Zunächst möchte ich meine Kollegen und ihren jeweiligen Zuständigkeitsbereich vorstellen. Herr Jochen Kleining neben mir in der Abteilung Marktzugang, zuständig für Abirateron, hat hauptverantwortlich am Dossier gearbeitet. Daneben Herr Hidayet Metin; den kennen Sie bereits aus früheren Anhörungen; er ist insbesondere für methodische Fragen zuständig. Herr Dr. Daniele Fiore ist Facharzt für Innere Medizin, Hämatologie und Onkologie, in der Medizinabteilung als ärztlicher Fachbereiter für den Bereich der soliden Tumore verantwortlich. Mein Name ist Jörn Sindern, ich leite bei Janssen die Abteilung Marktzugang.

Abirateron wurde bereits 2011 eingeführt und hat sich im klinischen Alltag bewährt. Es gehört heute zum Versorgungsstandard in der Therapie des metastasierten Prostatakarzinoms. Die erste Nutzenbewertung von Abirateron gehörte zu den ersten Nutzenbewertungen überhaupt. In 2013 erfolgte eine zweite Nutzenbewertung, ebenfalls im metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom, in welcher der G-BA, wie auch in der ersten Bewertung, ebenfalls einen beträchtlichen Zusatznutzen bescheinigt hat. Insgesamt wurden mit Abirateron fünf Phase-III-Studien mit 2.230 Patienten durchgeführt. Abirateron ist mittlerweile in 105 Ländern zugelassen, und es wurden bereits mehr als 330.000 Patienten weltweit behandelt. Die Substanz ist also in der Fachwelt und auch dem G-BA sehr gut bekannt. In neuen Anwendungsgebieten, um die es in dieser Nutzenbewertung geht, werden neu diagnostizierte, bereits metastasierte hormonsensitive Patienten mit einem hohen Risiko behandelt. Es handelt sich innerhalb des Prostatakarzinoms mit circa 2.000 Patienten um eine vergleichsweise kleine Population. „Hohes Risiko“ heißt: Diese Patienten haben eine geringere Lebenserwartung als Patienten ohne die Risikofaktoren, woraus sich ein besonderer Behandlungsbedarf ableitet. Die genaue Definition von Hochrisiko – Sie hatten es erwähnt, Herr Professor Hecken – ist in der Tat eine Diskussion. Ich denke, die Kriterien, die in der Studie LATITUDE angewendet worden sind, sind durchaus als praxisnah zu bezeichnen.

In dem neuen Anwendungsgebiet, um das es hier heute geht, wurden zwei RCTs durchgeführt. Die Zulassungsstudie LATITUDE sowie eine externe Studie, die STAMPEDE-Studie. Beide Studien gelangen unabhängig voneinander zu einer bemerkenswerten Konsistenz der Ergebnisse. Für das Gesamtüberleben betrug das Hazard Ratio 0,62 in LATITUDE bzw. 0,61 in STAMPEDE, das heißt es besteht ein deutlicher Überlebensvorteil unter Abirateron. Im Bereich der Morbidität zeigt aber Abirateron Überlegenheit bezüglich der skelettbezogenen Ereignisse, bei Fatigue, Schmerzen und der Lebensqualität. Das heißt in allen Nutzenkategorien zeigen sich hohe Vorteile für Abirateron im Vergleich zu ADT. Auch in der neuen Indikation zeigt das Sicherheitsprofil die aus den früheren Indikationen bekannten Nebenwirkungen wie Alanin oder Aminotransferasenerhöhung, die auch im klinischen Alltag bekannt sind. Wir haben im Dossier auch auf den in den Daten liegenden Anhaltspunkt für einen Schaden bei den unerwünschten Ereignissen mit Grad 3/4 hingewiesen. Auf der Ebene der Preferred Terms der uE mit Grad 3/4 ergeben sich allerdings auch Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen. Bei den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen, den unerwünschten Ereignissen die zum Therapieabbruch führen, sowie auch den unerwünschten Ereignissen, die zu Hospitalisierung führen oder unerwünschte Ereignisse, die zum Tod führen, haben sich keine signifikanten Unterschiede gezeigt. Da auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität im Abirateron-Arm nicht beeinträchtigt ist – im Gegenteil, hier sehen wir, wie gesagt, einen Vorteil von Abirateron im FACT-P – ist in der Gesamtschau der Zusatznutzen aufgrund der Verträglichkeit aus unserer Sicht nicht herabzustufen.

Das IQWiG hat Abirateron in der Nutzenbewertung sehr gut bewertet und sieht insgesamt einen Beleg auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. Im Bereich Morbidität und Nebenwirkungen aber hat das IQWiG die Evidenz zum Teil aus methodischen Gründen nicht berücksichtigt, damit beziehe ich mich auf die Daten zum Endpunkt Fatigue, oder aber anders bewertet; damit meine ich insbesondere die Endpunktkategorie der Nebenwirkungen.

Noch kurz zur Fatigue: Für den Endpunkt Brief-Fatigue Inventory, kurz BFI, hat das IQWiG die vorgelegten minimalen klinischen Relevanzschwellen nicht akzeptiert. Um die Unsicherheit bezüglich der MCID zu klären, haben wir weitere Responderanalysen mit der schriftlichen Stellungnahme nachgereicht und zeigen damit entlang des gesamten Spektrums an möglichen Relevanzschwellen einen konsistenten Vorteil im Endpunkt Fatigue. Aus unserer Sicht wird damit die Unsicherheit hinsichtlich der Akzeptanz des BFI ausgeräumt; denn der Vorteil von Abirateron ist in den Ereigniszeitanalysen unabhängig von der Wahl der Relevanzschwelle, sodass für diesen Endpunkt von einem beträchtlichen Zusatznutzen ausgegangen werden kann.

In der Gesamtschau sehen wir daher insbesondere vor dem Hintergrund der Krankheitsschwere sowie der schlechten Prognose dieser Hochrisikopatienten einen erheblichen Zusatznutzen durch Abirateron im neuen Anwendungsgebiet.

Damit will ich schließen, und wir stehen für Ihre Fragen zur Verfügung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Sindern. – Fragen? – Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich möchte die Diskussion beginnen mit dem Aspekt der Folgetherapie, der umgesetzten Folgetherapien in der Studie LATITUDE. Die AkdÄ hat ja in Ihrer Stellungnahme bemängelt, dass zum einen nicht genügend Patienten eine lebensverlängernde Folgetherapie bekommen haben, aber auch nennt sie verschiedene Zahlen zur Zeit bis zum Beginn einer nächsten Folgetherapie. Zum Beispiel ist es so, dass zwischen der Zeit bis zur Progression, die im Median im Vergleichsarm ungefähr 15 Monate war, und der Zeit bis zur Folgetherapie, was ungefähr 22 Monate war, was ja schon eine gewisse Latenz ist. Im Studienbericht findet sich noch eine weitere Zahl, nämlich die Zeit bis zur lebensverlängernden Folgetherapie, wobei unter lebensverlängernder Folgetherapie dann Therapien wie Enzalutamid, Docetaxel etc. gemeint sind, die sich sogar auf 29,5 Monate, also die Latenz zwischen PFS und der lebensverlängernden Folgetherapie tatsächlich nur 15 Monate im Unterschied in dem Median ist.

Meine Frage an die Kliniker wäre da: Erstens. Wie ist das im Therapiealltag zu sehen bei diesen Hochrisikopatienten, nachdem die eine Progression hatten? Also, PFS ist ja eine radiographische Progression; da konnte in der Studie erst einmal weiter behandelt werden, sofern der Prüfarzt das für adäquat hielt. Abgebrochen werden musste dann bei einer klinischen Progression. Auch da wird es dann zu Latenzen gekommen sein. Also, wie sieht es im Therapiealltag aus, und welche Gründe könnte es geben, mit Folgetherapien zu behandeln?

Meine Frage an die Hersteller wäre dann dahin gehend, ob solche Gründe in der Studie dokumentiert wurden, um das besser prüfen zu können.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Wir haben uns ja sehr intensiv mit den Daten im Rahmen der ersten aktualisierten S3-Leitlinie beschäftigt, an der wir beide beteiligt sind, um genau dieses Kapitel zu verfassen. Ganz grundsätzlich ist das Prostatakarzinom mit dieser Gruppe eine sehr heterogene Gruppe, zum Teil sehr viel ältere Patienten und da Sie es hier gerade ansprechen, es ist exakt das, was wichtig ist. Es gibt viele von den älteren Patienten, die durchaus über ein halbes Jahr länger beobachtet werden, die insgesamt klinisch deutlich besser dran sind als vorher, und wenn bildgebender Progress da ist, würden wir nicht die Therapie wechseln. Also, für uns gibt es eine deutliche Diskrepanz zwischen potenziell bildgebendem Progress und klinischen Voraussetzungen, weil sie immer noch unter dem

Vorniveau sind, also über dem Vorniveau sozusagen sind; dass dort eine Diskrepanz auftritt, finden wir nicht erstaunlich. Deswegen finden wir es auch relevant, dass in STAMPEDE, die wir aus klinischer Sicht für eine extrem relevante Studie halten, weil sie eine ganz praxisrelevante Studie ist, der Hazard Ratio auf 0,1 exakt mit LATITUDE herausgekommen ist, was für uns ein sehr starkes Argument ist, dass es in der Tat in der Versorgung genauso praktiziert wird, wie ich es gerade gesagt habe.

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

**Herr Prof. Dr. Grimm (DGU):** Es ist für uns halt in der Klinik teilweise schwierig, einen Progress zu fassen. Das geht in der Regel mit dem PSA-Progress los, dann haben wir einen bildgebenden Progress und haben einen klinischen Progress. Es gibt wenig klare Empfehlungen dazu. Es gibt ein Konsensus-Paper, was wir einmal vor einiger Zeit verfasst haben, wo wir gesagt haben: Es müssen mindestens zwei von den drei gerade genannten Faktoren vorliegen, dass wir von einem Progress ausgehen. Also, insgesamt ist das schon keine ganz einfache Entscheidung, wann ein Progress vorliegt. Insofern ist die Verzögerung auch durchaus erklärbar.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** AkdÄ dazu, dann Nachfrage dazu, Frau Müller? – Dann fragen Sie zuerst.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe eine Frage an alle Fachgesellschaften und an die AkdÄ zu dem Punkt, der eben diskutiert wurde: Gibt es irgendeinen Hinweis, Informationen, darüber, dass ein möglichst früher Therapiewechsel beim beispielsweise schon radiologischen Progress einen Benefit bringt? Wir haben eben gehört, wie es in der Praxis gehandhabt wird, aber einfach noch einmal ganz konkret die Frage im Vergleich zu einem klinischen Progress, bei dem man ja dann aufgrund der Symptomatik möglicherweise einen Therapiewechsel vornimmt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann. – Ich habe Sie, Herr Fiore, Sie stehen auf der Liste. – Bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Eine solche Studie „Früher- gegen Später-Progress“ gibt es nicht. Sie haben gerade schon gemerkt, was Herr Grimm gesagt hat, wir haben ja die Stellungnahme auch bewusst hier für Sie gemeinsam gemacht, da man sich unwohl fühlt alleine – in Anführungsstrichen – von „Surrogatparametern“ die Therapie zu wechseln. Also, alleine PSA-Anstieg, da sehen wir viele, die sehr langsam im PSA ansteigen, die Ehefrau ist kränker als der Patient und noch viel beunruhigter als wir das sind, und trotzdem muss man mit denen argumentieren, dass sie immer noch besser drauf sind als vorher und dass ich die Therapie nicht wechseln würde. Dasselbe passiert auch: Sie haben zum Beispiel eine pulmonale Metastase, die wird 2 mm größer in der Kontrolle, da würden wir trotzdem noch nicht wechseln, weil der Patient nur bildkrank ist oder laborkrank, aber nicht richtig krank ist darunter. Das kann man mit den Patienten auch so kommunizieren. Das ist nun typisch für das Prostatakarzinom, das werden Sie beim kleinzelligen Lungenkarzinom, bei einer akuten Leukämie natürlich nie sehen, da würde einem die Krankheit weglafen; aber beim Prostatakarzinom, auch in der nächsten Anhörung, Ovarialkarzinom, gibt es genau diese Phänomene. Deswegen würden wir auch uns, glaube ich, sehr schwer tun, wenn uns ein Algorithmus vorgeschrieben würde, wo man sagen würde: Ab einem Soundso-Bildprogress muss man umsteigen, ab einem Soundso-PSA muss man umsteigen, dann würden wir doch die individuelle Ebene sehr stark verlassen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Professor Ludwig und dann Herr Fiore.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Wir haben das relativ ausführlich diskutiert in unserer Gruppe mit Experten, ausschließlich onkologischen Experten. Das, was Herr Wörmann gesagt hat, deutet ja schon an, dass es eine gewisse Subjektivität in der Entscheidung, wann man diese Folgetherapie einleitet, beinhaltet ist. Das ist unvermeidbar in der Situation und jeder, der Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom behandelt, weiß, dass es keine harten Kriterien gibt so wie beispielsweise bei einer Leukämie oder hämatologischen Neoplasien. Trotzdem glauben wir, dass aufgrund – wir haben uns diese Kommentare nicht leicht gemacht, wir haben das sehr intensiv diskutiert – der Zahlen, dass also zum Beispiel in der LATITUDE-Studie nach dem Median in 21,6 Monaten erst eine Folgetherapie eingeleitet wurde, obwohl nach 7,4 Monaten PSA-Progress erkennbar war, nach 14 Monaten ossäre Metastasierung zugenommen hat und dass auch im Protokoll nicht adäquat adressiert wurde, dass dort eine Unterbehandlung möglicherweise erfolgt ist. Wir stehen damit nicht alleine; die meisten Hämatologen und Onkologen kennen den Leserbrief im *New England Journal of Medicine*, der zu dieser Frage der Unterbehandlung erschienen ist von einem sicherlich international renommierten Experten. Von daher glauben wir, dass das Design bei dieser Studie, eigentlich beider Studien, da Schwächen aufweist, und möglicherweise dadurch Abirateron besonders günstig abschneidet. Das ist ja eine Strategie, die wir bei den Studienprotokollen in der Onkologie gut kennen, da wir mit ihr immer wieder auch konfrontiert werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage? – Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Vielen Dank für die Ausführungen. – Meine Frage ist jetzt: Es wurde ja darauf hingewiesen, dass sozusagen im investigativen Arm mit Abirateron, also lebensverlängernde Therapie, fortgeführt wurde. Jetzt meine Frage ist: Dass Abirateron in der Firstline-Therapie lebensverlängernd ist, wird jetzt meine Auffassung auch eigentlich durch diese Studien belegt. Uns war nicht von vornherein bekannt; das wollte ich einfach noch einmal rückfragen, vielleicht an die AkdÄ. Das ist sozusagen das Ergebnis der Studie, aber zu diesem Zeitpunkt der Studienplanung wusste man ja noch nicht, dass Abirateron diesen Benefit zeigt.

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

**Herr Dr. Fetscher (AkdÄ):** Ich wollte Herrn Ludwig kurz ergänzen. Der Leserbrief von Herrn de Bono gehört zu den schärfsten medizinethischen Äußerungen, die ich je in diesem Journal gelesen habe. Der schließt ja mit dem Satz: „Der Tod des Patienten ist nicht notwendig, um zu dokumentieren, dass ein Medikamentenregime aktiv ist.“ Und er sagt ja, dass eine Mehrzahl von Patienten gestorben ist, ohne bestimmte Medikamente erhalten zu haben, die sie erhalten sollten, wenn sie die logische Sequenz der etablierten Medikation durchgehen. Es sind ja noch ganz andere Vorwürfe, genannt worden außer dem nicht auszurottenden Idealismus in der Einzelentscheidung, wie man die Patienten therapiert. Den Ärzten wurde das auch freigestellt, auch zu Recht freigestellt. Wenn aber am Ende, wenn die Patienten verstorben sind, in einem Arm bestimmte Behandlungen einfach unterrepräsentiert sind, von der Summe her, die eigentlich in die Sequenz hätten hineingehört, bleibt einfach die offene, nicht abschließend bewertbare, aber für uns offene Frage: Ist in dieser Gruppe ein Ungleichgewicht eingebaut worden oder sich eingeschlichen haben, das Herrn de Bono dazu gebracht hat, einen Brief zu schreiben, der auch nicht in den Antworten in allen Aspekten entkräftet wird, weder ethisch noch technisch, weil das auch gar nicht geht. Aber man muss sich schon klarmachen: Diese Leserbriefe werden ja auch peer reviewed und nicht so einfach gedruckt. Die Fragen bleiben für uns bestehen, dass in diesen Folgetherapien nicht nur in der Entscheidungszeit, sondern auch in der Entscheidungsqualität im Inhalt einfach ein Ungleichgewicht ist, was aus den Studien nicht heraus zu zaubern ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Fiore und Herr Metin.

**Herr Dr. Fiore (Janssen):** Ich würde gern auf zwei Fragen kurz eingehen, und zwar kann ich mich auch zur Diskrepanz zwischen Progression und dem Zeitpunkt der lebensverlängernden Therapien den Ausführungen der Kollegen anschließen, dass es in dem Protokoll der Studie LATITUDE: Zu welchem Zeitpunkt die Folgetherapie zu starten habe, nicht zwingend zum Beginn der Progression oder der radiographischen Progression. Weiterhin zu Ihrer Frage, ob es detaillierte Auswertungen gibt, was dann die Progression oder die radiographische Progression ausgelöst hat? Hier liegen für den Endpunkt rPFS detaillierte Analysen vor, ob das Progression nach RECIST ist oder Progression durch andere Ursachen gab; diese Daten sind verfügbar.

Dann nochmals zur Frage der Sequenz. Unseres Erachtens ist der Endpunkt Gesamtüberleben schon ein Endpunkt, der die Gesamtsequenz in der Therapie des mCRPC bzw. des mHSPC zum mCRPC darstellt. Und zur Frage, inwiefern möglicherweise in einem Arm ein Ungleichgewicht zwischen lebensverlängernden Therapien zu finden ist, muss man sagen, dass im aktiven Arm, also im Abirateron-Arm, sogar weniger Patienten als im ADT-Mono-Arm eine lebensverlängernde Therapie erhalten haben.

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

**Herr Metin (Janssen):** Den letzten Punkt, den Herr Fiore gebracht hat, den wollte ich noch einmal ergänzen mit Zahlen. Wenn wir uns die Anteile ansehen für Folgetherapien, dann sind die in unserem CSR absolut angegeben im Vergleich zur Gesamtpopulation, die randomisiert worden sind in die Studien. Aber wenn man diese Anteile in Relation setzt zu Progressionsevents – das war ja dann maßgeblich für die Folgetherapie –, dann sehen wir, dass etwa 70 Prozent im Verhältnis gegenüber zu 46 Prozent an Patienten da ist, die eine Folgetherapie bekommen haben. Also, es haben in Relation zu Progressionsevents mehr Patienten unter Placebo eine lebensverlängernde Folgetherapie bekommen als unter Zytiga; tendenziell wäre das eine Verzerrung zuungunsten von Zytiga.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich bin jetzt etwas emotionaler als sonst. Gerade eben wurde gesagt: „... ein nicht auszurottender Idealismus in der Therapie von Patienten“; davon distanzieren ich mich. So etwas kommt für mich nicht infrage, wir brauchen eine individuelle Therapie, und so etwas wird von mir in der Diskussion nicht mitgetragen. Ich finde es halt schwierig, dass ein einzelner Leserbrief genutzt wird, um zwei extrem große Studien mit einem Überlebensvorteil für eine Therapie, die wir ganz selten sehen, komplett infrage zu stellen. Wir haben das ja intensiv in der S3-Leitlinie diskutiert. Uns sind alle Schwächen und Möglichkeiten bekannt und das ist auch, was gerade die Firma gesagt hatte, klar, dass im Abirateron-Arm potenziell andere lebensverlängernde Therapien Enzalutamid und andere, vielleicht sogar unterbewertet waren. Es ist für uns – das müssen wir zulasten der Firma sagen – wirklich STAMPEDE als in der Basis der Patienten, also nicht firmen-, sondern unabhängige Studie von sehr hohem Wert. Da kommt eine Überlebensverlängerung von 38 Prozent heraus, was außer mit Docetaxel in dieser Situation nicht erreicht worden ist. Deswegen: Wir sehen natürlich, dass man immer einzelne Punkte kritisieren kann. Es scheint trotzdem so zu sein, dass der frühe Einsatz von Abirateron für Patienten insgesamt lebensverlängernd in dieser Situation ist.

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

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Ich wollte zunächst einmal, Frau Müller, ich habe vielleicht die Frage nicht ganz verstanden, aber es gibt ja nun verschiedene lebensverlängernde Maßnahmen bei der Behandlung des Prostatakarzinoms. Uns geht es ja wirklich – da muss ich, Herr Wörmann, Ihren Kommentar zurückweisen – nicht um einen einzelnen Leserbrief, es geht um eine sehr sorgfältige Analyse beider Studien durch die AkdÄ. Die Zahlen, die eben genannt wurden, zeigen ja wieder, dass man sie natürlich auch sehr in eigenen Interessen interpretieren kann. Also zunächst: Es gibt verschiedene lebensverlängernde Therapien und es ist eine wichtige Frage bei solchen Studien, ob man sie im Kontroll-Arm, also im reinen ADT-Arm, rechtzeitig einsetzt. Und da haben wir erhebliche Zweifel weiterhin, unabhängig von dem Leserbrief von de Bono, der als Fachmann nur in dieselbe Richtung gedacht hat. Und ich will nur noch einmal die Zahlen, die eben genannt wurden, aus unserer Sicht – wir haben uns mit diesen Zahlen auch gründlich beschäftigt – korrigieren: Wir haben gesehen, dass wenn man alle Patienten berücksichtigt in der LATITUDE-Studie, die die Studie abgebrochen hatten und die für eine lebensverlängernde Folgetherapie geeignet waren, dann waren es nur 40 Prozent im Abirateron-Arm und 52 Prozent im ADT-Arm, die eine etablierte lebensverlängernde Folgetherapie erhalten haben. Also, in dem Arm, der deutlich schlechter abgeschnitten hat, waren es nur 50 Prozent. Auch muss man berücksichtigen, dass natürlich der Progress in diesem Arm früher aufgetreten ist.

Die AkdÄ bezweifelt auch nicht, dass ein Zusatznutzen besteht; ich glaube, jeder, der das gründlich liest, hat das gesehen, sondern wir bezweifeln nur, dass das Ausmaß dieses Zusatznutzens aufgrund der nicht klar definierten Folgetherapie und möglicherweise Unterbehandlung in diesem Arm überschätzt wird. Das ist unsere Argumentation, und die ist, glaube ich, richtig, durch die Zahlen eindeutig belegt. Von daher möchte ich noch einmal wirklich betonen: Es geht uns hier nicht darum, eine in jedem Fall wichtige neue Therapie neben anderen lebensverlängernden Therapien in irgendeiner Form zu diskreditieren. Es geht uns darum, dass diese Studien möglicherweise Schwachpunkte aufweisen. Und die STAMPEDE-Studie, um es auch noch einmal zu korrigieren, ist ja eine Studie, wie alle Plattform-Studien, die laufend angepasst werden kann. Das heißt, in dem Moment, wo bekannt wurde, dass es lebensverlängernde Maßnahmen gibt, dann kann man in so einer Plattform-Studie dann auch Arme korrigieren, so wie man ja auch in dieser Studie Arme geschlossen hat. Sie wissen alle, dass es derzeit etwa elf Arme gibt, die das gegenüber der Vergleichstherapie ADT weiter untersuchen; es sind ja auch noch laufende Studien. Von daher geht es, glaube ich, jetzt nicht so sehr um Polemik, sondern einfach darum, noch einmal sachlich darüber zu diskutieren, wie man die Durchführung der Folgetherapie im ADT-Arm beurteilt, und das ist der Kritikpunkt, den die AkdÄ hier äußert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Ludwig. – Herr Professor Grimm und dann Herr Metin.

**Herr Prof. Dr. Grimm (DGU):** Ich glaube, einmal abgesehen von den möglichen Schwachpunkten in diesen Studien, weil das Protokoll das so nicht vorgeschrieben hat, dass dann verzögert eine bestimmte Sequenz gegeben wird, was, glaube ich, schwerlich möglich ist in einer Studie, zeigt das vielleicht auch ein bisschen beide Studien die Versorgungsrealität; das sehen wir ja auch, das schadet am Ende, wenn wir früh eine Kombinationstherapie geben, können wir möglicherweise den Effekt dieser Kombinationstherapie besser nutzen, weil Patienten – wir reden hier in der Regel von alten Patienten – eben dann verzögert vielleicht nicht ganz so viel Therapie bekommen, wie sie bei einer initialen Therapie bekommen. Also, wir reden ja auch über ein neues Grundprinzip, was sich in den letzten Jahren in der Onkologie herauskristallisiert hat, einmal unabhängig jetzt von den ganz konkreten Zahlen. Das spiegelt aus meiner Sicht auch irgendwo den Versorgungsalltag durchaus wider.

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

**Herr Metin (Janssen):** Noch einmal zu den Zahlen! Also, ich würde gerne noch einmal betonen: Es gab 246 Patienten im Placebo-Arm haben eine Folgetherapie bekommen und 354 PFS-Events sind aufgetreten im Placebo-Arm. Das ist ein höherer Anteil als unter Abirateron; hier haben 125 Patienten nur eine Folgetherapie bekommen, also eine lebensverlängernde Folgetherapie, darüber spreche ich jetzt gerade. 239 Progressionsevents sind aufgetreten; also, wenn man das in Relation setzt, dann waren die Anteile der Folgetherapien geringer im Abirateron-Arm, noch einmal betont. Zu der Zeit, bis zur Folgetherapie, der Effekt der Zeit bis zur Folgetherapie, dass das später aufgetreten ist, der gilt ja für beide Arme, weil das eine randomisierte Studie ist. Es war ja nicht so, dass bei dem einen Arm länger gezögert wurde, eine Folgetherapie einzuleiten, sondern der Effekt galt ja für beide Arme. Und damit sind wir der Überzeugung, dass der Effekt oder der Zusatznutzen hier ganz klar zu bewerten ist und hier ein erheblicher Vorteil vorliegt.

Ich möchte noch Folgendes betonen: Wir haben auch Endpunkte, die nicht betroffen sind von den Folgetherapien, zum Beispiel die Lebensqualität wurde ja erhoben bis zur Progression, was ja auch eine Schwäche in solchen Studiendesigns sein kann. Da sehen wir auch teilweise einen beträchtlichen Zusatznutzen in diversen Endpunkten, die nicht von dieser Art der Verzerrung betroffen sind.

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

**Herr Dr. Vervölgyi:** Die Unsicherheiten sind jetzt alle genannt worden, die die Studie hat. Ich denke, um diese Unsicherheiten aufzulösen, wäre es halt notwendig, zu wissen, warum sich ein Prüfarzt für oder gegen eine Folgetherapie entschieden hat und auch wann er die durchgeführt hat. Ich habe am Anfang die Frage gestellt: Gibt es dazu eine Dokumentation in der Studie, die diese Gründe offenlegt, um da auch ein bisschen Sicherheit zu bekommen? Ich habe Ihren Ausführungen entnommen, dass es die nicht gibt. Das andere ist, weil Sie gesagt haben, das wäre in beiden Armen, die Studie wurde ja, wenn ich das noch richtig im Kopf habe, entblindet nach Beendigung der Therapie. Von daher muss man natürlich auch von offenen Studiensituationen ausgehen, was dann natürlich trotzdem zu differenziellem Umgang auch mit Folgetherapien führen kann. Ich glaube, da muss man ein bisschen aufpassen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Fiore bitte.

**Herr Dr. Fiore (Janssen):** Richtig; zu Ihrer Frage: Es gibt keine detaillierten Auswertungen zu der Frage warum oder warum nicht ein Prüfarzt sich für oder gegen eine Folgetherapie entschieden hat; diese Analysen liegen nicht vor. Was es gibt, wie ich eben ausführte, gibt es die einzelnen Gründe, warum das Event-rPFS ausgelöst wurde; dies gibt es.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Frau Dr. Grell.

**Frau Dr. Grell:** Herr Professor Wörmann, Sie hatten ja gesagt, dass STAMPEDE eigentlich eine praxisnähere Studie ist. In STAMPEDE, in der Gesamtstudie, sind ja die Daten zur Folgetherapie in beiden Armen zu 50 Prozent und unterscheiden sich ja kaum. Und deswegen verstehe ich jetzt gar nicht den Unterschied in LATITUDE zu STAMPEDE. Also, wie erklären Sie das?

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich halte STAMPEDE für relativ nah an der deutschen Wirklichkeit dran. LATITUDE habe ich nicht verantwortet.

(Heiterkeit)

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

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Frau Grell, wir haben das bei uns auch noch einmal ausgeführt, dass wir auch über diese Ergebnisse dort sehr erstaunt waren, dass also quasi eine lebensverlängernde Folgetherapie nach Progression bei 58 Prozent im Kontroll-Arm und bei 53 Prozent im Abirateron-Arm erfolgte und dass die Kritik, die aus meiner Sicht trotzdem berechtigte Kritik von de Bono ja damit beantwortet wurde, dass 74 Prozent der Patienten im ADT-Arm bereits an Prostatakrebs verstorben sind, dass aber die Autoren das grundsätzlich auf eine sehr erschwerte Datensammlung zurückführen. Das heißt, wenn die Daten nur erschwert zusammengeführt werden konnten, dann ist die Aussagekraft natürlich dadurch beeinträchtigt. Ich glaube, das ist jetzt unabhängig davon, wie nahe diese Therapie an der Versorgungssituation ist. Für eine kontrollierte Studie, auch für eine Plattform-Studie, würde man schon erwarten, dass man diese Daten komplett hat; daraus resultiert ja auch zum Teil unsere Skepsis. Genauso wie Herr Fiore vorhin, glaube ich, meine Zahlen nicht so richtig beantwortet hat, dass in der ADT-Gruppe im Median nach 21,6 Monaten eine Folgetherapie, also in der LATITUDE-Studie, durchgeführt wurde und in der anderen Gruppe bereits nach letztlich, obwohl im Median eine PSA-Progression schon nach 7,4 Monaten vorlag und eine skelettale Manifestation nach 14,8 Monaten. Natürlich kann man das erklären, dass man sagt, man misst beiden Parametern keine so große Bedeutung zu. Trotzdem sind die Zeiträume erstaunlich, und ich denke, auch die Frage der Nachbeobachtung, auf die wir ja bisher noch nicht eingegangen sind, lässt dort einige Fragen offen.

**Frau Dr. Grell:** Herr Professor Ludwig, Sie beziehen sich auf die Antwort, die die Studiengruppe STAMPEDE auch im Leserbrief gegeben hat, wo Sie gesagt haben, uns fehlen mindestens 25 Prozent der Daten in STAMPEDE. Habe ich das jetzt richtig verstanden?

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Darauf haben wir uns in unserer Stellungnahme bezogen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Ehrmann bitte und dann Frau Müller.

**Herr Ehrmann:** Ich beziehe mich jetzt ausschließlich auf Nebenwirkungen, die ja im Einführungsvortrag angesprochen wurden. Da sind aus Patientensicht zwei Fragen. Die erste Frage: Es traten in der LATITUDE-Studie Nebenwirkungen im Sinne von kardialen Fehlern auf und die traten nur in der Interventionsgruppe mit Abirateron auf, das heißt etwa 1 Prozent der vorher herzgesunden Männer bzw. 5 Patienten hatten diese Grad-4-, also schwere Herzprobleme, während es Null in der Kontrollgruppe waren. Wie kann das erklärt werden, und welche Schlüsse sind dann zu ziehen, wenn in der Praxis, wo die Männer erheblich kränker sind von Ihrer gesamten Fitness, solche Probleme auch auftreten? Das ist die eine Frage.

Die andere Frage: Sehr viele Patienten, die ich kenne, machen zusätzlich zu Xofigo, also Radiumtherapie, noch Abirateron oder eine andere Hormontherapie, und sie mussten teilweise die Behandlung abbrechen, weil sich ihre Werte erheblich verschlechterten. Worauf führen Sie das zurück? Kann man das auch in der Monotherapie ausschließen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Metin, Sie hatten sich als Erster gemeldet. – Herr Fiore, bitte schön.

**Herr Dr. Fiore (Janssen):** Zur Frage der Herzrhythmusstörung, oder Herzstörung, die Sie adressiert hatten, muss man sagen, dass in den vorangegangenen Studien zu Abirateron die Inzidenz der Arrhythmien sogar höher war. Adjustiert für die Expositionszeit in der aktuellen Studie ist die Ereignisrate

an Arrhythmien in der Studie LATITUDE für den Abirateron-/Prednison-Arm eben placeboidentisch, nämlich drei Ereignisse für 100 Expositionsjahre. Hier sehen wir also keinen erhöhten Anteil.

Ich würde gern vielleicht noch einmal gleich einen Kommentar zur Zeit bis zur subsequenten Therapie abgeben. Aber das stelle ich erst einmal zurück bis zu dieser Frage.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das war jetzt die erste Frage. – Herr Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Die Nebenwirkungen von Zytiga sind überwachungspflichtig. Ich denke, für die kardialen Komplikationen würde ich zwei Gründe speziell von Abirateron sehen. Das Erste ist die Hypokaliämie, die ist nicht so selten, die ist auch beschrieben, scheint auch als Nebenwirkung auf. Eine Hypokaliämie ist eine Prädisposition zu Rhythmusstörungen. Deswegen gehört es dazu, diese Patienten auf Kalium zu überwachen; das ist aber ein Standard. Das Zweite. Es gibt eine erhöhte Rate von arteriellen Hypertonien, hoher Blutdruck, ebenfalls ein kardialvaskuläres Risiko, insofern ist es nicht erstaunlich, dass es sich so am Ende ausgewirkt hat, weil die Rate trotzdem niedrig ist, wenn man sie mit Chemotherapie vergleicht. Docetaxel wurde bisher nicht diskutiert. Das, was Sie sagen, dass es eine Reihe von Patienten gibt, die parallel Zytiga und Xofigo bekommen, sehr viele, das finde ich nicht so eine gute Idee. Ich mache das nicht; das ist eine Kombinationstherapie, das muss man extra evaluieren, das kann nicht Gegenstand hier sein, ist auch nicht so vorgesehen, auch wenn es im Einzelfall einmal passieren kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Fiore, Frau Müller, Frau Grell.

**Herr Dr. Fiore (Janssen):** Herr Ehrmann, ich bin Ihnen noch die Frage zur Kombination aus Xofigo und Abirateron schuldig. Hierbei kann es sein, dass Sie sich beziehen auf die IRA 223-Studie der Firma Bayer, die die Kombination im mCRPC untersucht. Hier fand sich für den aktiven Arm, also für den Kombinations-Arm, ein erhöhter Anteil von Todesfällen und Frakturen. Die einzelnen Gründe sind nicht bekannt, die Studie wurde dann unterbrochen. Ich möchte nur betonen: Es handelt sich hier um ein Problem oder um ein Nebenwirkungsprofil aus der Kombination aus beiden Medikamenten. Wenn man in dieser Studie den Vergleichs-Arm sieht aus ADT plus Abirateron ohne Kombination mit Xofigo, findet sich ein Toxizitäts- oder Sicherheitsprofil, was konsistent ist mit dem etablierten Sicherheitsprofil von Abirateron.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzung? – Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Um es formal zu sagen: Es gibt sogar einen Rote-Hand-Brief zu der Kombination, dass man das nicht macht. Das muss dann auch in Ihrer Selbsthilfegruppe bitte kommuniziert werden.

(Zuruf Patientenvertreter)

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Da hat ausnahmsweise hat der Arzt entschieden. – So, Frau Müller, dann Frau Grell und dann Herr Vervölgyi.

**Frau Dr. Müller:** Ich wollte noch einmal ganz kurz zurück zu den Folgetherapien, auch wenn wir das schon länger diskutiert haben. Ich habe mir jetzt diesen Leserbrief noch einmal angesehen; ich hoffe, es ist der richtige. Wenn es der ist, den ich hier gefunden habe von de Bono, dann geht es hier primär darum, dass lebensverlängernde Crossover-Therapien nicht erlaubt sind, so, wie ich das lese, und damit sozusagen der derzeitige Standard of Care im Studienprotokoll nicht zwingend abgebildet wäre. Dann wird weiter darauf eingegangen, dass vor diesem Hintergrund man darüber nachdenken müsste,

Surrogatendpunkte besser zu definieren, um nicht angewiesen zu sein auf das Gesamtüberleben als harten Endpunkt; so verstehe ich das. Gut, damit ist natürlich eine Kritik verbunden dadurch, dass kein Crossover ermöglicht wurde. Es ist eine ganz starke ethische Kritik; das ist richtig. Aber sie basiert, wenn ich das richtig verstehe, darauf, dass man kein Crossover eigentlich zu einer wirksamen Therapie hat, und damit ist die wirksame Therapie ja unter anderem Abirateron, also Crossover wäre ja ein Wechsel zu Abirateron. In dieser Studie wird ja die Wirksamkeit von Abirateron Firstline überhaupt erst belegt. Richtig verstanden habe ich es jetzt nicht, inwiefern dieser Leserbrief, also über die ethische Kritik hinaus, die klar ist, die auch wirklich problematisch ist, dass das eben hier nicht vorgeschrieben wurde, unter der Annahme, dass es Evidenz dafür gibt, dass eine Frühtherapie nach Progress was hilft, nun wirklich aussagt, über die Unsicherheit bezüglich der Ergebnisse. Ich habe das eher so verstanden, dass dort gesagt wird, dass ein Teil der Patienten im Comparator-Arm nicht die optimale Therapie erhalten hat, weil sozusagen im Protokoll das nicht erlaubt wurde. Aber ob das die Ergebnisse infrage stellt, das ist mir damit noch nicht ganz klar geworden. Wenn Sie vielleicht da noch einmal etwas dazu sagen könnten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Ludwig, dann Herr Metin.

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Ich befürchte, dass ich auch nicht ganz verstanden habe, was Sie mich jetzt hier fragen. Aber noch einmal: Wenn Sie in einem Arm wie ADT einen Progress haben, dann – das ist ja jetzt schon ausführlich diskutiert worden – hängt es natürlich von der Interpretation des Arztes ab, ob er den PSA-Anstieg, den Anstieg der skelettalen Metastasierung usw. als Grund ansieht, die Therapie zu ändern. Sie betonen immer wieder, die Lebensverlängerungen wurden nicht bezeichnet, also wir wissen aus den anderen Zulassungen, dass Abirateron eine Lebensverlängerung hat, und wissen, dass neben Abirateron natürlich verschiedene andere Wirkstoffe auch lebensverlängernd sind. Wenn Sie in einer solchen Situation in einem Kontroll-Arm sehen, dass der Patient einen Progress hat und legen nicht fest im Protokoll, was dann zu passieren hat, dann riskieren Sie, dass dieser Patient möglicherweise, nicht immer, weil einige Situationen einfach nur Beobachtung bedeuten, untertherapiert wird. Das ist halt unser Kritikpunkt, das ist auch der Kritikpunkt von Herrn de Bono, dass lebensverlängernde Crossover-Behandlungen nicht erfolgt sind, weil sie nicht klar festgelegt wurden, in der STAMPEDE-Studie nicht richtig dokumentiert wurden auch, muss man sagen. Von daher kann daraus eine Untertherapie resultieren, das ist, glaube ich, relativ klar: Wenn ich in einem Vergleich, in einer kontrollierten Studie in einem Vergleichs-Arm einen Progress habe, jetzt einmal unabhängig davon, ob er behandlungsbedürftig ist oder nicht, und ich lege nicht ganz genau fest, entweder wann ich erneut behandle mit den verfügbaren besseren Therapien als ADT in der Situation, oder aber ich lege nicht genau fest, dass die Ärzte ganz klar dokumentieren müssen, warum sie nicht behandelt haben – das erscheint mir extrem wichtig in so einer Situation –, dass gerade die subjektive Einschätzung Tür und Tor öffnet wie beim Prostatakarzinom, dann finde ich die Ergebnisse zumindest kritikwürdig und habe auch meine Zweifel, ob sie so in einer erneuten Studie Bestand hätten; darum geht es doch letztlich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzend dazu Herr Dr. Fetscher, dann Herr Metin, Frau Grell, Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Fetscher (AkdÄ):** Ich denke, der springende Punkt ist schon, das, was Sie ansprechen, Crossover, und wenn Sie sich die Antworten auf den Leserbrief anschauen, sagen beide Autoren: Die einen sagen, es wäre herausfordernd gewesen für den Kliniker, eine Crossover-Pflicht einzuführen, und in manchen Fällen wäre es vielleicht auch klinisch falsch gewesen. Das ist die eine Antwort. Die legen beide den Finger in diese Crossover-Wunde: Beide jaulen auf, beide sagen, ja, ja, das ist der

Punkt des Designs dieser Studie; es ist eben kein Crossover-Design. Das kann man primär akzeptieren, aber in Kenntnis der Effekte dieser Substanz wäre ein Crossover-Design sicherlich auch adäquat und interessant für die öffentliche Gesundheitsvorsorge wahrscheinlich der bessere Weg gewesen. Es ist nun nicht unethisch, es nicht zu machen, aber man muss da auch auf die ethische Frage antworten: Wie wäre es ethisch besser gewesen, ein Crossover-Design einzuführen? Was hätten wir dann für Ergebnisse? Das, sagen beide Autoren, haben sie aus komplexen Gründen nicht gemacht, im Grunde genommen dokumentieren sie indirekt; die Entscheidung war halt die: Wir machen kein Crossover, denn natürlich führt das zu einer anderen Datenlage. Das ist die Entscheidung, die vor der Studie gefällt wurde. Und es ist nicht nur Abirateron, sondern es sind auch andere Substanzen, die quasi in diesem Bereich eingeführt hätten werden können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt zur Ergänzung Herr Grimm.

**Herr Prof. Dr. Grimm (DGU):** Ich glaube, das ist nicht ganz richtig, was Sie sagen. Wenn Sie sagen, das sei ein Crossover-Design, dann ist das nicht korrekt. Das wäre eine Studie, ein Vergleich einer Kombinationstherapie mit einer festgeschriebenen Sequenz; aber das liegt hier nicht vor. Man hat hier eine Studie gemacht, eine Kombination mit der Standardtherapie, und dann ist einfach weiter behandelt worden wie bisher. Das bildet die Versorgungsrealität bisher ab. Ob dann jetzt in dem Gesundheitssystem, in dem diese Studie durchgeführt worden ist, möglicherweise mit einer längeren Latenz als vielleicht bei uns die Folgetherapie beim Progress gegeben worden ist, das mag sein, aber wir reden hier nicht von einem Crossover-Design, sondern das wäre, was Sie sagen, Kombination gegen Sequenz. Und das war hier nicht das Studiendesign, sondern das war Kombination gegen das, was wir bisher machen, also Versorgungsrealität.

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

**Herr Dr. Fiore (Janssen):** Exakt diesen Punkt wollte ich auch noch einmal kommentieren und adressieren. Das Design und das Konzept der Studie, wenngleich wissenschaftlich interessant, waren nicht die Sequenz und nicht das Crossover, sondern der Vergleich von zwei Therapien im mHSPC, und der Endpunkt des Gesamtüberlebens bildet unseres Erachtens auch gewissermaßen die Sequenz in der Versorgungsrealität ab. Weil das jetzt thematisch passt, noch einmal zur Frage der Diskrepanz oder der Zeit zwischen PSA-Progression und Zeit zu lebensverlängernden Therapien, die nach 22 Monaten im Median im ADT auftrat, so muss man sagen, dass die Zeit oder der Median zur Zeit bis zur lebensverlängernden Therapie für den Abirateron-Arm noch nicht aufgetreten ist. Wenn er denn aufgetreten wäre, erwarten wir ein gleiches Muster mit einem ähnlich großen Zeitraum im aktiven Arm.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Metin, Sie noch ergänzend?

**Herr Metin (Janssen):** Ich wollte noch sagen: Wir haben unterschiedliche Anteile von Folgetherapien, STAMPEDE und LATITUDE, und trotzdem kommen beide Studien zu einem konsistenten Vorteil im Überleben. Daher bin ich der Überzeugung, dass das einen geringen Einfluss darauf gehabt hat, wie letztendlich das Überleben der Patienten ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Grell, Herrn Vervölgyi, Herrn Kuhn.

**Frau Dr. Grell:** Ich wollte noch einmal an Herrn Ehrmann anknüpfen zu den Nebenwirkungen. Sie hatten ja alle bereits festgestellt, dass wir doch jetzt mehrere Therapien haben, die lebensverlängernd

sind, und da stellt sich natürlich schon folgende Frage: Wenn wir jetzt Patienten mit einem Prostatakarzinom, die ja viel länger leben als wir das früher hatten, und wir haben die duale Hemmung hier, müsste man nicht auf den vaskulären Endpunkt statt auf den kardiovaskulären Endpunkt alleine gucken?

Die zweite Frage ist: Was haben Sie für Daten erhoben zu Osteoporose? Beides sind ja Nebenwirkungen, die ich erwarte.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das? – Herr Fiore.

**Herr Dr. Fiore (Janssen):** Frau Grell, zur ersten Frage bin ich nicht sicher, ob ich Sie richtig verstanden habe. Sie hätten sich gewünscht, dass man differenzierter vaskuläre und kardiovaskuläre Nebenwirkungen unterscheidet?

**Frau Dr. Grell:** Ich frage mich, ob nicht ein Gesamtnebenwirkungsspektrum von vaskulären Nebenwirkungen hier eigentlich adäquater gewesen wäre.

**Herr Dr. Fiore (Janssen):** Im Dossier aufgeführt und auch berichtet sind sämtliche Nebenwirkungen auf verschiedenen Ebenen, kardiale sowie kardiovaskuläre Nebenwirkungen für beide Arme. Ich denke, dass wir da im Dossier maximal transparent waren, und das Sicherheitsprofil für Abirateron ist über drei Zulassungsstudien hinweg konsistent. Deswegen bin ich mir anhaltend noch nicht sicher, ob ich Ihre Frage korrekt verstanden habe, was Sie sich da mehr gewünscht hätten. Zur Frage zu osteoporotischen Nebenwirkungen wurde beispielsweise auch die Rate der Frakturen in den Nebenwirkungen aufgeführt, wobei es sicherlich schwierig ist, osteoporotische Nebenwirkungen in Zuordnung zur antihormonellen Therapie zuzuordnen. Deswegen auch da die Frage, was Sie sich genau mehr gewünscht hätten.

**Frau Dr. Grell:** Das ist überhaupt nicht mein Punkt. Mein Punkt ist: Was ist nach sechs Jahren in der Folgetherapie, was sehen wir da dann im Vergleich an vaskulären und nicht nur kardiovaskulären Endpunkten? Also, was sehen wir bei der Osteoporose, der Warnhinweis oder die Ausföhrung kann auftreten, ja, kann bei jedem auftreten. Ihre Fachinformation ist ja maximal vage; ich habe ja eine ganze Story bei den Aromatasehemmern auch hinter mir; da haben wir bis heute keine Daten. Also stellt sich doch die Frage: Was macht die Firma, um bei diesen Langlebern zu gucken, wie oft die Osteoporose auftritt, ob es Interventionen geben sollte, und für wen es Interventionen geben sollte?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Fiore und dann ergänzend Herr Professor Wörmann.

**Herr Dr. Fiore (Janssen):** Ich glaube, jetzt habe ich Ihre Frage tatsächlich richtig verstanden. Betrachtet man die vorangegangenen Zulassungsstudien für Abirateron, liegen hier jetzt in Anbetracht der kurzen Überlebenszeiten in den mCRPC-Indikationen Langzeitdaten vor zum Sicherheitsprofil, zum Beispiel von Radkopf und Kollegen aus dem Jahre 2014 für die 302-Studie im mCRPC erste Linie. Hier sind auch die Sicherheitsdaten konsistent mit dem Bild, was sich in der klinischen Praxis gezeigt hat. Für die Studie LATITUDE, die hier vorliegt, ist eine Long Term Extension-Phase geplant, wo die Patienten auch im Hinblick auf das Sicherheitsprofil drei Jahre lang nachbeobachtet werden. Für spezifische osteoporotische Nebenwirkungen ist es so, dass in der Studie LATITUDE der Einsatz von Bisphosphonaten entsprechend den Zulassungen in den Ländern erlaubt war und auch durchgeführt wurde, und zwar in beiden Armen gleich verteilt.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich unterstütze das in jedem Punkt. Ich will allerdings sagen, ich würde schon darauf bestehen, dass es kardial und vaskulär ist, weil die Hypokaliämie sich nur kardial

zeigen würde, vor allem deswegen; insofern ist es höchst relevant. Für uns ist die Langzeitbeobachtung deswegen wichtig, weil bisher noch nicht diskutiert wurde, und wir in der klinischen Situation zurzeit entscheiden müssen bei den hormonsensitiven, metastasierten, ob wir Abirateron oder Docetaxel primär einsetzen. Sie haben im März hier zu Docetaxel entschieden, ich bin in der Kommission Offlabel mit drin, haben das ja auch intensiv diskutiert und haben schon das Problem, dass Docetaxel langfristig die Lebensqualität durch die Polyneuropathie beeinflusst. Und jetzt haben wir dagegen Abirateron zu werten. Ich persönlich bin mit der Osteoporose nicht so kritisch, wir sehen das nicht so intensiv, aber diese Patienten haben alle durchgehend die antihormonelle, die Androgendeprivation; das ist der Risikofaktor für die Osteoporose. Und, wenn metastasiert, hat die große Mehrzahl ossäre Metastasen. Das heißt, diese Patienten bekommen sowieso auch bei Leitlinie parallel Bisphosphonate, in STAMPEDE ist zu Zoledronat noch einmal getestet worden, wo ein Hinweis war, dass das auch einen Überlebensvorteil bringt, was im Moment kritisch diskutiert wird. Aber die Patienten kriegen Bisphosphonate oder Denosumab zusätzlich. Insofern glaube ich, dass Osteoporose hier nicht durchschlagen wird.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Herr Vervölgyi, Herr Kuhn.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ich möchte anknüpfen an die Daten zu den Nebenwirkungen. Sie hatten ja eben ausgeführt, Herr Fiore, dass Sie die Daten im Dossier vollständig dargestellt hätten. Ich habe dazu eine Rückfrage, und zwar ist es ja so, dass Sie in den Tabellen zu den unerwünschten Ereignissen eine Häufigkeitsschwelle gewählt haben und alle unerwünschten Ereignisse für diese dann Überlebensanalysen geliefert haben, die eine gewisse Schwelle überschritten haben. Wenn man jetzt verschiedene SOC's anguckt, also die übergeordnete Systemorganklasse, dann gibt es einige davon, und dazu gehören auch jetzt, wo wir gerade beim Thema sind, die kardialen Ereignisse, zu denen keine Ergebnisse vorliegen, obwohl sie die Schwelle überschreiten. Können Sie da vielleicht ein bisschen was zur Systematik sagen, wie Sie da vorgegangen sind? Insbesondere ist das relevant, weil wir gesehen haben, dass in der SOC zu den SUEs, zu den kardialen Ereignissen ein deutlicher Nachteil von Abirateron zu sehen ist.

Eine andere Frage, die ich dazu noch habe, betrifft die SMQ zu Herzinsuffizienz und auch zu ischämischen Herzerkrankungen, die wir auch schon in der Dossierbewertung bemängelt haben, dass es da keine Auswertung zu schweren unerwünschten Ereignissen gibt, die Sie auch in der Stellungnahme nicht nachgeliefert haben.

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

**Herr Metin (Janssen):** Wenn man sich die schweren unerwünschten Ereignisse ansieht, dann sehen wir auf SOC-Ebene sowohl Vorteile als auch Nachteile, zum Beispiel Sie haben Recht: Wir haben bei Cardiac Disorders einen, wenn man sich die Time-to-Event-Analysen anguckt, Nachteil; aber genauso ist da auch ein Vorteil bei General Disorders and Administration Side Conditions. Für uns führt das Gesamtnebenwirkungsprofil von Zytiga zu keiner Abwertung des Gesamtvorteils von Zytiga in den anderen Endpunkten. Über alle Endpunkte ist hier ein konsistenter Vorteil von Zytiga sichtbar; insbesondere ist die Lebensqualität auch nicht beeinträchtigt. Wir sehen einen Vorteil im FACT-P Gesamt-Score, sodass wir überzeugt sind, dass Zytiga einen erheblichen Zusatznutzen insgesamt hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nachfrage? – Herr Vervölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Das war nicht mein Punkt. Mein Punkt war, dass aus unserer Sicht die Daten nicht vollständig vorliegen, um das genau überprüfen zu können. Zum Beispiel zu SOC Cardiac Disorders,

die sicherlich ist die Relevanz in dieser Fragestellung gegen zum Beispiel zu den schweren, wo keine Auswertung vorliegt, obwohl die von Ihnen selbst gewählte Schwelle – das war, glaube ich, 1 Prozent – deutlich überschritten wurde. Das ist meine Frage gewesen, warum Sie diese Daten im Dossier und auch in den Stellungnahmen nicht vorlegen.

**Herr Metin (Janssen):** Ich habe gesagt, die haben wir mit der Stellungnahme nachgeliefert, also wir haben für die Schwellen, die wir gewählt haben, also schwere unerwünschte Ereignisse ab zwei Patienten unerwünschte Ereignisse ab Grad 3/4 ab 1 Prozent und jegliche unerwünschte Ereignisse ab 5 Prozent haben wir auf Preferred-Term-Ebene und auf SOC-Ebene mit der schriftlichen Stellungnahme auch die Time-to-Events-Analysen eingereicht.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Dann noch einmal ganz konkret zu der SOC-Cardiac Disorders schwere UE, das trifft bei 3 Prozent der Patienten im Abirateron-Arm zu. Dazu liegen keine Überlebenszeitanalysen vor, auch mit der Stellungnahme nicht, und diese würden ja wohl die Schwelle von zwei Patienten überschreiten, wenn ich mir die Gesamtpatientenzahl angucke, komme ich da auf deutlich mehr als zwei Patienten. Da frage ich mich, warum diese Daten nicht vorliegen.

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

**Herr Metin (Janssen):** Meines Wissens ist diese Analyse mit der schriftlichen Stellungnahme noch einmal eingereicht. Aber ich kann gerne die Daten vorlesen, die liegen mir vor. Ich kann auch noch einmal anbieten, diese Daten nachzureichen, also meines Wissens haben wir sie mit der schriftlichen Stellungnahme eingereicht; diese können wir auch nachliefern.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzend Frau Müller? Dazu nicht, okay. – Herr Vergölgyi.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Ja, noch eine Frage, und zwar zu den Attempt Uses, also zu den standardisierten Abfragen zu Cardiac failure und ischemic heart failure. Auch diese Daten liegen zu den schweren UEs in den Stellungnahmen nicht vor. Das haben wir mehrfach geprüft, also da können Sie noch einmal gucken. Wenn Sie meinen, sie liegen vor, schön, aber wir haben sie tatsächlich nicht gefunden.

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

**Herr Metin (Janssen):** Das können wir gerne prüfen und dann nachreichen. Aber meines Wissens müssten wir das eingereicht haben, aber ansonsten ist es kein Problem, sie nachzureichen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Herr Kuhn, Frau Müller.

**Herr Kuhn:** Ich würde noch einmal ganz kurz zu den Folgetherapien zurückkommen. Es wurde ja gerade gemutmaßt, dass die Rate bzw. die Zeit bis zur Folgetherapie auch von den Studienzentren abhängig sein kann, weil ja insbesondere Enzalutamid als relativ teurer Wirkstoff vielleicht nicht überall zur Verfügung steht. Gibt es denn da Analysen des pharmazeutischen Unternehmers, die zeigen, dass zum Beispiel in West- und Zentraleuropa die Zeit bis zur Folgetherapie oder die Rate der Folgetherapien höher war als in den anderen Studienzentren?

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

**Herr Metin (Janssen):** Diese Analysen liegen nicht vor. Wir haben eine Subgruppenanalyse gemacht für die Region, und die zeigt keine Heterogenität, sodass von keiner Effektmodifikation für das Gesamtüberleben auf Basis der Region auszugehen ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dazu Frau Grell oder ein anderer Punkt? – Dann Frau Grell, danach Frau Müller.

(Frau Dr. Grell: Anderer Punkt!)

– Dann Frau Müller.

**Frau Dr. Müller:** Ich wollte noch einmal kurz zurück, also teilweise wurde das schon beantwortet von Ihnen, Herr Professor Wörmann, einfach zur Frage, wie in der Praxis und in der Klinik, auch gerade vor dem Hintergrund der Nebenwirkungsprofile, die Entscheidung zwischen Abirateron und Docetaxel fällt. Ich weiß, das ist ein heikler Punkt hier, ich würde es gerne trotzdem noch einmal einfach vielleicht von den Klinikern der AkdÄ hören, die sich ja bis jetzt dazu noch nicht geäußert haben. Es haben beide Fachgesellschaften angemerkt, dass inzwischen eben Docetaxel Add-on ebenfalls Standard ist neben der Androgendeprivation. Wenn Sie vielleicht dazu auch noch etwas sagen könnten, wie Sie das sehen.

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

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Also, die Zahl der Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom, die ich behandle, ist überschaubar, vielleicht sechs bis sieben im Jahr. Ich persönlich würde es trotzdem ähnlich sehen; ich halte Docetaxel in dieser Situation für eine toxischere Substanz, auch wenn man sie fraktioniert verabreicht, und ich glaube, ich würde in der Situation in jedem Fall Abirateron oder Enzalutamid vorziehen.

Aber ich möchte, weil ich mich eigentlich schon gemeldet hatte und übersehen wurde, noch ein Wort zu Herrn Grimm sagen. Herr Grimm, ich stimme Ihnen vollkommen zu, dass dieses Design nicht zur Diskussion stand. Aber einen anderen Punkt können wir natürlich nicht verschweigen. Wir haben, wenn wir ein solches Design wählen und die Folgetherapien nicht klar definieren, dann natürlich die Situation, dass wir, da der frühere Progress auftritt, da einen klaren Befund haben. Aber einen klaren Befund hinsichtlich des Überlebens werden wir nur dann haben, wenn im Kontroll-Arm ADT nach einigermaßen klar definierten Kriterien eine lebensverlängernde Therapie verwendet wird, denn sonst würde man die Lebenszeitverlängerung, die sich ja auch in einem gewissen Rahmen hier abspielt, gar nicht zeigen können. Also, es geht jetzt nicht um Crossover-Design, das sehe ich ganz genauso, wie Sie es dargestellt haben. Aber es geht darum, dass, wenn man die Folgetherapie besser definiert hätte oder auch besser dokumentiert hätte, möglicherweise diesen Vorteil im Überleben in dem patientenrelevanten Endpunkt Überleben gar nicht hätte zeigen können. Das ist der Grund, weshalb wir es kritisiert haben; nicht das Design Crossover.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Diese Frage der Entscheidung, Frau Müller, zwischen Docetaxel und Abirateron ist klinisch eine schwierige. Wir gehen im Moment davon aus, dass der Median Überlebenszeit von beiden etwa zwischen zwölf und 15 Monaten liegt, also auch schon deutlich mehr ist als dies in der Zweit- und Drittlinientherapie herauskommt. Wir haben uns in der S3-Leitlinie versucht, weise zu entscheiden und haben geschrieben, dass der Patient aufgeklärt werden soll mit der starken Empfehlung, dass beide Therapien zu einer Lebenszeitverlängerung führen können, dazu das Docetaxel und Abirateron. Und dann haben wir aufgeschlüsselt: Wenn der Patient sich für A oder B entscheidet, dann soll er bei Chemo Docetaxel und bei antihormoneller Therapie Abirateron bekommen, weil das in der Situation eben zugelassen ist. Wir merken durchaus inzwischen, dass es eine Abstimmung mit den Füßen ist. Die Chemo hat kein gutes Image bei den Patienten und die Chance,

nicht Chemo zu kriegen, sondern mit Abirateron anzufangen, hat deutlich eine Präferenz bei den Patienten, das ist unsere Erfahrung; Sie dürfen widersprechen.

**Herr Prof. Dr. Grimm (DGU):** Ich denke, das kann man unterstreichen, das ist ganz klar, dass die Patienten eher Richtung Hormone, Hormontherapie gehen, auch aus Sicht eines Behandlers. Wenn jemand sechs Zyklen Docetaxel bekommen hat, dann sind die Patienten, auch wenn das eine ambulante und während der Therapie relativ gut verträglich sind, am Ende der Therapie schon gezeichnet durch die Chemotherapie, vor allem durch die Polyneuropathie, und da ist einfach die Kombination aus Abirateron und einer Hormontherapie einfach besser verträglich. Also, ich denke, auch die Behandler werden dann mit den Füßen abstimmen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzend dazu Herr Ehrmann.

**Herr Ehrmann:** Ich kann nur sagen, wenn Patienten in die Selbsthilfegruppe kommen, wurden die vom Arzt selten darüber informiert, dass es außer der ADT noch die Option Docetaxel Offlabel gibt, die ja Offlabel ist, sondern die haben das dann aus dem Internet erfahren und dann gefordert, dass sie Docetaxel bekommen. Ich kann nur sagen: Bei den Männern, die ich kenne, eher jüngere Männer, also unter 65, hat das sehr gut angesprochen, also eine weitgehende Remission der Knochenmetastasen und eine vollkommene Remission der Lymphknotenmetastasen unter Docetaxel. Die haben in diesem Alter zumindest Docetaxel sehr gut vertragen, also die Neuropathien waren minimal bei den Leuten, die ich kenne. Also man kann kaum so pauschal sagen, es ist ganz klar, was aus Patientensicht sinnvoller ist; ich würde sogar sagen, zumindest bei sehr fitten und jüngeren Patienten wäre es aus meiner Sicht sinnvoller, zuerst Docetaxel zu nehmen, weil eben diese Kreuzresistenzen dann später auftreten zwischen Enzalutamid und Abirateron vielleicht vermieden werden können oder mindestens verzögert werden können. Deswegen ist für mich die Frage gar nicht so einfach. – Danke.

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

**Frau Dr. Grell:** Ich habe zwei Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer zu STAMPEDE. Das eine ist: Sie haben ja ausgeführt, dass Sie als Sponsor von STAMPEDE trotzdem nicht die Auswertungen zur Verfügung haben, was ja ein bisschen schwer verständlich ist. Vielleicht führen Sie das noch einmal aus, ob Sie tatsächlich keine weiteren Auswertungen außer OS bis heute zur Verfügung haben. Dann sehe ich eine Diskrepanz. In der Anhörung zu Docetaxel hat Ihre Firma ja darauf hingewiesen, dass STAMPEDE eine Nicht-Industrie-Studie ist und von daher die Qualität doch zweifelhaft wäre, und jetzt reichen Sie sie hier ein und bewerten Sie mit der besten Qualität. Da hätte ich einfach gerne einmal die Auflösung dieses Rätsels.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Da sind wir mal gespannt. – Herr Sindern bitte. – Sie schreiben sich auch alles auf, Frau Grell.

**Frau Dr. Grell:** Alles im Kopf.

**Herr Dr. Sindern (Janssen):** Also, zu der ersten Frage da kann ich gerne antworten, danach wird der Kollege Herr Kleining sie beantworten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das ist ja auch die Fangfrage, die zweite.

**Herr Dr. Sindern (Janssen):** Es geht zu der Unterstützung der STAMPEDE-Studie, das ist auch transparent dargestellt, dass wir die Studie finanziell unterstützt haben, aber wir sind nicht der Sponsor. Von

daher haben wir auch nur einen eingeschränkten oder auch keinen automatischen Zugriff auf diese Studiendaten. Eigentümer dieser Studie ist das Medical Research Council. Wir können hier als Unternehmen einen Antrag auf Einsicht in die Daten stellen; darüber entscheidet dann das MRC. Wir hatten natürlich ein großes Interesse an diesen Daten. Das gilt im Übrigen nicht nur für Deutschland, sondern auch für andere Länder, die das auch im HTA-Verfahren genutzt hätten. Daher haben wir bereits sehr früh den Kontakt zu der Studiengruppe gesucht, also zu der Zeit der Dossiererstellung. Diese Gespräche fanden und sie finden auch jetzt zwischen unseren europäischen Kollegen und der Studiengruppe in England statt. Das Ziel war, hier Zugang zu den Daten zu bekommen, weil zur Einreichung bei Zulassungsbehörden, aber auch HTA-Behörden, also zum Beispiel auch für das NICE. Diese Gespräche sind bislang nicht zu einem Abschluss gekommen. Wir hätten auch gerne die Daten gehabt, haben sie aber nicht bekommen. Insofern sind die jetzt im Dossier dargestellten und aufbereiteten Daten die, die uns zur Verfügung standen, und ich denke, wie die Anhörung bislang gezeigt hat, sind sie auch durchaus als aussagekräftig anzusehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Zweiter Teil der Frage. Wer durfte das machen?

**Herr Kleining (Janssen):** Ich probiere gerne, es aufzuklären. Das waren ja auch wir, die wir uns damals unterhalten haben. Ich denke, da haben Sie mich auch missverstanden, Frau Grell. Mir ging es nicht darum, die STAMPEDE-Studie zu diskreditieren, sondern mein Argument war, dass die gesamte Evidenz, die zu Docetaxel und zu Abirateron zur Verfügung steht, eben in der Robustheit und Breite der Evidenz nicht zu vergleichen ist. Die STAMPEDE-Studie haben wir für beide Präparate. Mein Punkt war mehr, was es über die STAMPEDE hinaus an Evidenz gibt, und da haben wir eben bei Abirateron die Zulassungsstudie LATITUDE mit einer sehr robusten Evidenz und bei Docetaxel die CHARTED- und die GETUG-Studie, die unseres Erachtens eben in der Breite und Robustheit der Evidenz nicht mit der Zulassungsstudie LATITUDE zu vergleichen sind.

Der zweite Punkt ist noch der, den Herr Sindern eben noch kurz erwähnt hat: Es ist nun einmal so, dass in der STAMPEDE-Studie noch nicht alle Daten publiziert sind und nicht alles, beispielsweise Lebensqualität zu Docetaxel und zu Abirateron, vorliegen.

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

**Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ):** Ich habe trotzdem zwei ganz kurze Fragen. Wir leben in einer Zeit von Data Sharing. Sie sind Financier oder Unterstützer von STAMPEDE, Sie sind daran beteiligt, sind an der Erstellung der Publikation beteiligt, an der Erstellung der Metaanalyse. Ich finde es vollkommen inakzeptabel, jetzt unabhängig davon, ob das ein pharmazeutischer Unternehmer ist oder eine wissenschaftliche Organisation, dass bei der Publikation einer so wichtigen Studie dann nicht die Daten auf dem Tisch liegen, eine Transparenz hergestellt wird, und Sie nicht die Fragen, die auch ja in der Bewertung des IQWiG auftauchen, beantworten können. Das finde ich, jetzt unabhängig vom pharmazeutischen Unternehmer, insgesamt vollkommen inakzeptabel, insbesondere für die Patienten, die unter derartiger Intransparenz leiden.

Der zweite Punkt ist: In der STAMPEDE-Studie gab es ja auch diesen experimentellen Arm mit Docetaxel/ADT. Da Sie ja zumindest finanziell beteiligt waren, dieser Arm rekrutiert nicht mehr; es wäre ja interessant, dass man diese Daten auch irgendwann auch einmal sehen würde, auch vor dem Hintergrund und der Bemerkung von Herrn Ehrmann, dass jüngere Patienten ja durchaus auch für Docetaxel geeignete Patienten sind. Man hat – das ist jetzt eine reine Vermutung – ja wirklich die Vermutung, dass hier auch Daten zurückgehalten werden aus Gründen, die wir, glaube ich, so nicht akzeptieren können.

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

**Herr Dr. Sindern (Janssen):** Ich würde das sonst auch am Ende noch einmal sagen. Aber noch einmal: Wenn Sie sagen: Daten zurückhalten; an der Stelle haben wir sicher keine Daten zurückgehalten. Wenn wir sie hätten, hätten wir sie auch publiziert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Grell, letzte Frage, und dann.

**Frau Dr. Grell:** Das ist auch die interessanteste Frage. Die Frage, die Herr Ehrmann ja aufgemacht hat: Was ist die richtige Sequenz? Das ist ja nicht das Wunschkonzert; sondern, was ist letztlich für das Overall Survival die richtige Sequenz, das ist jetzt die Frage, die auch die EMA an mehreren Stellen diskutiert: Sollte man mit Docetaxel starten, oder sollte man mit der dualen Hormontherapie starten? Wissen Sie, ob es Überlegungen gibt, so etwas zu testen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt muss der (?) wieder ran.

**Herr Prof. Dr. Grimm (DGU):** Mir ist keine Studie bekannt, die das testet. Das ist natürlich auch schwierig bei den vielen Therapien, die wir heutzutage zur Verfügung haben. Eine Studie wird jetzt demnächst zu Ende rekrutieren, die wird die Chemohormontherapie gegen die Chemohormontherapie testen. Da laufen mehrere, das heißt möglicherweise werden wir dann nicht mehr mit einer Kombination, sondern mit einer Triple-Therapie in Zukunft starten.

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

**Herr Dr. Nell:** Ich habe noch eine ganz andere Frage zu dem, was Sie, Herr Professor Hecken, am Anfang gesagt haben, zur Definition von Hochrisiko. Da haben Sie die Kriterien, also zwei der drei Kriterien, größer/gleich drei Knochenmetastasen, Vorhandensein von viszeralen Metastasen und einen Gleason-Score von acht und größer. In der LATITUDE-Studie wurde das ja auch schon einmal geändert. Da war anfangs der Knochenschmerz auch mit dabei. Dann haben Sie noch einmal bei den Patientenzahlen eine alternative Operationalisierung gemacht für Patienten mit einer hohen Tumorlast. Könnten Sie da vielleicht für mich ein bisschen Ordnung reinbringen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Fiore startet den ersten Ordnungsversuch; wenn das nicht gelingt, dann gehen wir weiter.

**Herr Dr. Fiore (Janssen):** Vielleicht beginne ich mit der zweiten oder mittleren Frage zur Änderung der Hochrisikoeinschlusskriterien in der Studie LATITUDE. Das wurde im EPAR auch so dargelegt, möglicherweise etwas missverständlich; hier war es kein klassisches Amendement, während der laufenden Studie, wo die Kriterien in der jetzt dargelegten und auch in der Fachinformation verankerten Form geändert wurden, sondern vor Beginn der Studie. Es war also kein Amendement, sondern eine Diskussion mit dem Scientific Advice Comitee, und, bevor auch nur ein Patient eingeschlossen wurde, wurden diese Kriterien geändert. Zur Frage der Robustheit oder zur Evidenz dieser Kriterien, die hier vorliegen, ist je nach Vorhandensein von Hochrisikokriterien im mHSPC das mediane Überleben von diesen Patienten sehr unterschiedlich. Unseres Erachtens haben sich dabei drei Faktoren zum Hochrisiko etabliert und haben auch die beste Evidenz, nämlich die Anzahl der Knochenmetastasen, die Höhe des Gleason-Score und Ja-Nein-Vorhandensein von Viszeralmetastasen. Wie gesagt, in der Zusammenschau aller Daten hat die als Kriterium in der Studie LATITUDE die beste Evidenz, und die zugrundeliegenden Parameter werden unseres Erachtens in der klinischen Routineversorgung auch erhoben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ergänzend Herr Metin.

**Herr Metin (Janssen):** Ich glaube, die zweite Frage war bezüglich der Patientenzahlen, richtig? – Genau da haben wir in Modul 3 beide Definitionen angewandt, quasi als Sensitivitätsanalyse. Das Hochrisikokriterium ist die engere Definition, die haben wir als untere Schwelle genommen, und das High-Volume-Kriterium ist die breitere Definition, die haben wir als obere Schwelle genommen. Der wahre Wert ist wahrscheinlich dazwischen, sodass wir bei beiden Definitionen die Spanne angegeben haben. Noch einmal zur Stellungnahme zur Diskussion eben. Ich habe jetzt noch einmal in unserer Stellungnahme nachgeguckt und tatsächlich haben wir diese Daten mit eingereicht, also, zu den unerwünschten Ereignissen.

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

**Herr Prof. Dr. Grimm (DGU):** Vielleicht noch zu den Risikoparametern. Ich glaube, ich nehme es einmal an, jedenfalls sind wir uns relativ einig, dass ein hoher Gleason-Score ein Risikofaktor ist und die viszerale Metastasierung auch. Problematisch ist halt die Tumorlast, die jetzt hier ausgedrückt wird durch die Zahl der Metastasen, das waren hier jetzt drei, in CHARTEED waren es dann vier, und die mussten dann mindestens noch einer außerhalb des Achsenskeletts sein. Das Problem ist: Wir können halt Knochenmetastasen schwer messen. Also hat man sich hier auf eine Zahl festgelegt, die, glaube ich, schwierig ist, zu sagen, sind das drei, vier, fünf oder acht. Aber ich glaube, die beiden anderen Parameter sind relativ hart.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ganz kurz, um es noch komplizierter zu machen. Ganz grundsätzlich ohne jede Frage sind wir nicht gegen Docetaxel, das ist hochwirksam, wie Sie sagen, das macht Remission, aber es sind eben zwei valide Optionen, aber die Frage zur Sequenz, die Sie machen; wir haben zwei Sequenzdiskussionen. Die erste Frage ist: Docetaxel oder Abirateron erst? Und die zweite Frage ist: Enzalutamib oder Abirateron Second. Auch da ist die Frage der Kreuzresistenz, womit man anfängt. Da gibt es eine Studie dazu, die das randomisiert, die ersten Daten publiziert, aber noch nicht die Überlebensdaten. Das macht es nicht einfacher. Sie sagten, es ist kein Wunschkonzert, ein bisschen schon, die Patienten müssen schon mitgenommen werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Und ich sage mal für mich: Auf das Wunschkonzert verzichte ich auch gerne in der Situation. – Jetzt habe ich noch Herrn Fiore.

**Herr Dr. Fiore (Janssen):** Frau Grell, auch noch einmal zur Frage der Sequenz ist nicht Teil der Anhörung des Themas der Anhörung, aber für das metastasierte kastrationsresistente Prostatakarzinom wird die Frage der Sequenz durch die kanadische Studie von Chi und Kollegen weiter beleuchtet und möglicherweise erwarten wir hier die ersten Daten in diesem Jahr, sodass wir zumindest für das mCRPC weitere klinische Hinweise zur Sequenz bekommen. Wie gesagt, aber nicht im Hinblick auf die Frage mHSPC Start Docetaxel/Abirateron und dann die folgende Sequenz, sondern wirklich umschrieben an mCRPC; das wollte ich noch einmal anführen. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann haben wir es. Herr Sindern, fangen Sie mal an.

**Herr Dr. Sindern (Janssen):** Ja.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Sie können auch sagen, Docetaxel, das ist keine vernünftige Option, dann arbeiten Sie sich so langsam heran, und dann machen Sie mal die Studien durch, und dann sind wir so in einer halben Stunde fertig. – Bitte schön.

**Herr Dr. Sindern (Janssen):** Die abschließenden Worte. Sie sagten, wir sind, glaube ich, jetzt schon über die Zeit. Ich denke, wir hatten ein wichtiges oder ein Hauptthema, was immer wieder kam; das war das Thema der Folgetherapien und der Bedeutung, die das jetzt für die Aussagekraft hat. Ich meine, insgesamt haben wir zwei große RCTs, die auch zu sehr konsistenten Ergebnissen kommen. Von daher, glaube ich, war jetzt nicht die Frage, ob hier ein Zusatznutzen und ein Überlebensvorteil bestehen, sondern wie groß sie sind. Ich denke, wichtig ist, dass es RCTs sind, das heißt also, die Unsicherheit, die möglicherweise mit der fehlenden Dokumentation kommt, betrifft dann beide Arme. Auch das natürlich vorhandene ethische Problem, wenn ein Crossover nicht möglich ist, ist natürlich ein wichtiges Thema. Ich glaube, dem begegnet man in diesen Studien dadurch, dass es dann ein unabhängiges Gremium gibt, was dann auch über die Entblindung entscheidet.

Wir müssen auch sehen: Hätten wir ein Crossover, wäre es auch schwer, den Vergleich zur zVT auch richtig darzustellen. – Damit möchte ich meine abschließenden Worte beenden. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank für die letzte Stunde und 15 Minuten, in denen wir ein paar wichtige Fragestellungen zumindest mal etwas vertiefen konnten. Wir werden das einzubeziehen haben.

Ich bedanke mich bei Ihnen und erkläre die Anhörung für beendet. Wir müssten dann noch einmal ein paar Minuten kurz nachberaten. Für die Herrschaften, die jetzt noch dableiben müssen, die müssen auch noch einmal gerade raus. Dann machen wir weiter.

Danke, dass Sie da waren.

Schluss der Anhörung: 11:22 Uhr