

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Enzalutamid

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 8. April 2019
von 10:00 Uhr bis 11:10 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmerinnender Firma **Astellas Pharma GmbH:**

Herr Dr. Groß-Langenhoff

Herr Dr. Michailov

Herr Prof. Dr. Ruof

Frau Dr. Röseler

Angemeldete Teilnehmerder Firma **Roche Pharma GmbH:**

Herr Scherrer

Frau Dr. Ziegler

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

Herr Frosien

Herr Orel

Angemeldeter Teilnehmer aus einer **Uroonkologischen Praxis:**

Herr Dr. Hölzer

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU):**

Herr Prof. Dr. Grimm

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA im frühen Nutzenbewertungsverfahren Enzalutamid zur Behandlung des nicht-metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 26. Februar 2019, zu der Stellung genommen haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer Astellas Pharma GmbH, zum anderen die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die Deutsche Gesellschaft für Urologie, dann Herr Dr. Hölzer als Einzelexperte, Janssen-Cilag GmbH, Roche Pharma GmbH und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst, weil wir wieder Wortprotokoll führen, die Anwesenheit feststellen und bitte Sie zugleich, wenn Sie nachher das Wort ergreifen, jeweils das Mikrofon zu benutzen und Ihren Namen, entsendende Institution oder Fachgesellschaft zu nennen. Für den pharmazeutischen Unternehmer, also für Astellas, müssten Herr Dr. Groß-Langenhoff, Herr Dr. Michailov, Herr Ruof und Frau Dr. Rösel da sein – ja. Dann habe ich Herrn Professor Wörmann für die DGHO gesehen. Anwesend sein müssten ferner Herr Professor Grimm für die Deutsche Gesellschaft für Urologie – ja –, Herr Dr. Hölzer als Einzelsachverständiger – ja –, Herr Frosien und Herr Orel für Janssen – ja –, dann Herr Scherrer und Frau Dr. Ziegler für Roche – ja – sowie Herr Dr. Rasch für den vfa. Sind alle aufgerufen? – Ich glaube ja. Dann begrüße ich Sie nochmals ganz herzlich.

Ich gebe dem pharmazeutischen Unternehmer zunächst die Möglichkeit, einleitend zu dem Stellung zu nehmen, was das IQWiG in seiner Dossierbewertung gesagt hat und was aus Ihrer Sicht wichtig ist. Wir sollten uns über die Frage unterhalten, bezogen auf den Endpunkt „Metastasenfreies Überleben“, wie die klinische Relevanz des Verzögerns des Auftretens von Metastasen im vorliegenden Anwendungsgebiet eingeschätzt wird, außerdem darüber, wie der Endpunkt „Zeit bis zum Beginn einer zytotoxischen Chemotherapie“ im vorliegenden Anwendungsgebiet einzuschätzen ist. Vom pharmazeutischen Unternehmer würde ich gern wissen, wann weitere Datenschnitte für die Studie PROSPER geplant sind, insbesondere zum Gesamtüberleben. Das sind aber nur drei Dinge, die ich jetzt einfach an den Anfang stellen möchte. – Wer möchte für den pharmazeutischen Unternehmer einführen? – Herr Michailov, bitte schön.

Herr Dr. Michailov (Astellas): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Bevor wir inhaltlich einsteigen, würde ich gerne die Gelegenheit nutzen, um das Team und mich vorzustellen. Zu meiner Linken ganz außen sitzt Herr Professor Jörg Ruof, der uns von extern bei dieser Nutzenbewertung unterstützt, daneben Frau Dr. Anne Rösel, zuständig für die Dossiererstellung und auch für inhaltliche Fragen zum Dossier. Zu meiner Rechten sitzt Herr Dr. Marco Groß-Langenhoff, Leiter der medizinischen Abteilung für ambulante Produkte und zuständig für medizinische Fragen. Mein Name ist Dr. Galin Michailov. Ich bin Leiter Market Access und Government Affairs bei Astellas Pharma.

Wir freuen uns, dass wir heute mit Ihnen offene Fragen zum Wirkstoff Enzalutamid im Rahmen der Nutzenbewertung diskutieren dürfen. Es handelt sich hierbei um das nicht-metastasierte kastrationsresistente Prostatakarzinom, und zwar bei Hochrisikopatienten. Enzalutamid ist dem G-BA bereits bekannt. Die Substanz wurde im Jahr 2013 in Deutschland eingeführt und hat im Jahr 2015 eine erste Indikationserweiterung erhalten. In beiden bisherigen Indikationen ging es ausschließlich um das metastasierte Prostatakarzinom. In diesen Nutzenbewertungsverfahren hat der G-BA Enzalutamid in allen

Patientenpopulationen bereits einen beträchtlichen Zusatznutzen zugesprochen. Mit einer Behandlungserfahrung von weltweit über 180.000 Patientenjahren, davon über 65.000 Patientenjahren allein in Europa, ist Enzalutamid zweifelsohne eine etablierte und bewährte Substanz in der Behandlung des Prostatakarzinoms.

Das neue Anwendungsgebiet ist das nicht-metastasierte kastrationsresistente Prostatakarzinom bei Hochrisikopatienten. Diesen Aspekt möchte ich ausdrücklich betonen, da wir uns mit der vorliegenden Indikation in einem frühen Krankheitsstadium befinden und andere Endpunkte für die Patienten Relevanz haben. Im Gegensatz zu Patienten im metastasierten Stadium haben Patienten im nicht-metastasierten Stadium in der Regel einen guten Allgemeinzustand. Dennoch weist die hier zu diskutierende Hochrisikopopulation ein erhebliches Risiko für eine rasche Progression und für eine Metastasierung der Erkrankung auf. Damit steht gerade für diese Patienten eine möglichst lange Vermeidung von Metastasen im Vordergrund. Das Auftreten von Metastasen geht mit einer zunehmenden Symptomatik und mit einer deutlich schlechteren Überlebensprognose einher. Deshalb liegt auch in allen aktuellen Zulassungen in diesem Krankheitsstadium das metastasenfreie Überleben als primärer Endpunkt zugrunde.

Das erstmalige Auftreten von Metastasen stellt im Krankheitsverlauf einen sehr massiven Einschnitt für die Patienten dar. Dieser ist mit einer enormen psychischen Belastung verbunden, da die Metastasierung der Erkrankung den Eintritt in das terminale Stadium bedeutet und die Notwendigkeit für eine mit starken Nebenwirkungen assoziierte Chemotherapie immer näher rückt. In diesem Stadium der Erkrankung sind nicht nur die eindrucksvolle Verzögerung der Metastasierung selbst, sondern auch die Vermeidung der psychischen Belastung und der längstmögliche Erhalt der Lebensqualität ebenso entscheidende Therapieziele.

Vor der Zulassung von Enzalutamid in diesem neuen Anwendungsgebiet wurden Patienten ausschließlich abwartend unter Beibehaltung der bereits initiierten Androgendeprivationstherapie, kurz ADT, behandelt. Es ist schwer vorstellbar, aber man musste selbst bei diesen Hochrisikopatienten abwarten, bis die Metastasen manifest wurden. Mit Enzalutamid steht nun erstmalig für genau diese Patienten eine neue, hochwirksame und bereits langjährig als sicher erprobte Therapie zur Verfügung. Enzalutamid hat für diese Patienten in der Zulassungsstudie PROSPER, einer randomisierten, kontrollierten Phase-III-Studie, eine unter bisherigen Behandlungsoptionen noch nie da gewesene Verlängerung des metastasenfreien Überlebens von fast zwei Jahren gezeigt. Die Hazard Ratio von 0,29 zeigt eindrucksvoll den Effekt, mit dem Enzalutamid den Eintritt der Metastasierung verzögert.

Zu unserem Unverständnis hat das IQWiG in seiner Nutzenbewertung den Endpunkt des metastasenfreien Überlebens jedoch nicht als patientenrelevant eingestuft. Wir möchten deshalb an dieser Stelle noch auf zwei wichtige Aspekte eingehen. Zum einen verschlechtern sich durch die Metastasen der Zustand und die Lebensqualität dieser Patienten erheblich. Dies liegt sowohl an der Symptomatik als auch an dem Beginn der mit diesem Stadium notwendigen nebenwirkungsbehafteten Chemotherapie. Letzteres ist in der PROSPER-Studie im entsprechenden Endpunkt abgebildet. – Zum anderen besteht eine starke Assoziation des metastasenfreien Überlebens mit dem Gesamtüberleben. Dies wurde bereits in mehreren qualitativ hochwertigen wissenschaftlichen Studien in eindrucksvoller Weise mit einer sehr starken Korrelation belegt. Hierzu möchten wir erneut auf unsere schriftliche Stellungnahme und die dortigen Ausführungen zum nmCRPC-Kollektiv verweisen. Wir können uns also nur schwer vorstellen, dass in einer onkologischen Indikation die Verzögerung des Eintritts der Metastasierung als nicht patientenrelevant eingestuft werden kann.

Neben der Erhebung des metastasenfreien Überlebens wurde in der PROSPER-Studie auch eine Vielzahl von patientenberichteten Endpunkten – Englisch: Patient-reported Outcomes oder kurz PROs –

zur Morbidität und Lebensqualität erhoben. Auch diese Ergebnisse zeigen eine eindeutige und konsistente Verzögerung der Symptomatik und eine Erhaltung der Lebensqualität unter Enzalutamid. Hierzu möchten wir auf zwei zentrale Kernpunkte eingehen.

Erstens. In bisherigen Verfahren, zuletzt auch im G-BA-Beschluss zu Olaparib vom Dezember 2018, wurde bereits mehrfach die visuelle Analogskala des EQ-5D mit den klinisch relevanten Schwellenwerten 7 bzw. 10 anerkannt. Die erst in jüngster Zeit neu aufgetretene Kritik des IQWiG können wir daher leider nicht nachvollziehen. Dennoch hat Astellas, um die Robustheit der Ergebnisse zu unterstreichen, im Sinne einer Sensitivitätsanalyse zusätzliche Analysen unter Verwendung eines noch konservativeren Schwellenwerts von 12 Punkten vorgelegt und damit auch das signifikante Ergebnis erneut bestätigt. Damit ergibt sich für alle drei Schwellenwerte ein konsistentes Bild eines signifikanten Vorteils unter Enzalutamid.

Zweitens. Der spezifische Fragebogen EORTC QLQ-PR25 wurde vom IQWiG mit der Begründung abgelehnt, dass das Instrument ohne den QLQ-C30-Fragebogen nicht validiert sei. Dieser Darstellung des IQWiG möchten wir widersprechen und auf die schriftliche Antwort der Entwicklergruppe dieser Instrumente verweisen, aus der klar hervorgeht, dass die isolierte Verwendung des PR25-Fragebogens durchaus valide ist. Damit müssen nach unserer Auffassung die Ergebnisse des EORTC QLQ-PR25 in der Nutzenbewertung Berücksichtigung finden. Auch hier wurde für Enzalutamid eine deutliche Verlängerung in der Zeit bis zur Verschlechterung der Symptomatik nachgewiesen.

Insgesamt zeigt sich in allen Ergebnissen ein einheitliches und konsistentes Bild für einen eindeutigen und signifikanten Vorteil einer Therapie mit Enzalutamid gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Zusammenfassend sind wir daher der Überzeugung, dass das metastasenfremes Überleben patientenrelevant ist und die bisher unerreichte Verzögerung der Metastasierung um fast zwei Jahre unbedingt Anerkennung finden muss. Darüber hinaus zeigen die zahlreichen Analysen der PROs in den patientenrelevanten Kategorien Morbidität und Lebensqualität ein konsistentes Bild einer Symptomatikverbesserung und eines Erhalts der Lebensqualität. In der Gesamtschau aller signifikanten Ergebnisse ergibt sich dadurch auch in diesem Anwendungsgebiet ein Zusatznutzen für Enzalutamid.

Wir freuen uns auf die Diskussion mit Ihnen und stehen nun für Ihre Fragen zur Verfügung. – Herzlichen Dank.

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

Herr Dr. Vervölgyi: Auch von mir vielen Dank für die Einführung. – Ich möchte etwas zum Endpunkt „Metastasenfreies Überleben“ sagen. Sie haben es jetzt in Ihrer Eingangsdarstellung mit der Verschlechterung der Lebensqualität und der Verstärkung der Symptomatik in dem Sinne gleichgesetzt, dass es unmittelbar eintritt. Die Operationalisierung, die Sie in Ihrer Studie gewählt haben, war natürlich diejenige über die Bildgebung. Das heißt, das Event selber ist zunächst einmal nicht per se symptomatisch. Sie haben zwar geplante und ungeplante Erhebungen in Ihre Studie eingeplant; aber es ist anhand der Ergebnisse gar nicht nachvollziehbar, was geplant und was ungeplant war, was symptomatisch und was nicht symptomatisch war. Deshalb würde ich sagen, dass die Argumente, auf die Sie sich beziehen, eigentlich alle auf das MFS als Surrogat Bezug nehmen, nämlich als Surrogat entweder für die Symptomatik oder als Surrogat für die Lebensqualität. Meines Erachtens wäre es sicherlich sinnvoller gewesen, die Endpunkte zur Lebensqualität und zur Symptomatik weiter zu erheben. Sie haben sie nur bis zum Ende der Behandlung erhoben. Ich glaube, in dieser Situation wäre es sicherlich sinnvoll und auch hilfreich gewesen, dies einfach auch über die Behandlung hinaus zu erheben.

Ich habe eine Frage an die DGHO, ganz explizit: Sie hatten sich in Ihrer Stellungnahme zuerst auch über den Endpunkt MSF ausgelassen und dazu etwas gesagt. Sie haben unter anderem die ganz plakative Frage aufgeworfen: „Behandeln wir Laborwerte oder Patienten?“ Dazu führten Sie Folgendes aus – ich zitiere mal eben –:

„Die empirische Aussage ‚Krankheitsprogress belastet den Patienten‘ ist wissenschaftlich nicht belegt.“

Dazu haben Sie mehrere Artikel genannt. Da gibt es ja noch einige mehr. Können Sie vielleicht noch einmal ausführen, wie das in der Situation einzuordnen ist?

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Meines Erachtens ist die Frage, wie Sie metastasenfreies Überleben bewerten, die zentrale Frage dieser Anhörung. Die FDA machte 2012 einen Workshop dazu, bevor die gesamten Studien anfangen, und hatte sich eben dafür ausgesprochen, dass das ein relevanter Endpunkt ist. Herr Pazdur hat bei der jetzigen Veröffentlichung der Daten von Enzalutamid ja auch ein Editorial im *New England Journal of Medicine* publiziert. Wir können das nicht so leicht wegwerfen.

Es gibt beim Prostatakarzinom dadurch eine ganz besondere Situation, dass es ein biochemisches und ein bildgebendes Rezidiv gibt. Diese Patienten haben alle schon ein biochemisches Rezidiv. Wir haben hier auch schon diskutiert, wie relevant PSA ist. Der Unterschied beim Prostatakarzinom besteht darin, dass PSA bei vielen Patienten sensitiver als die Bildgebung ist. Das heißt, es gibt eine lag time zwischen dem Anstieg des PSA-Wertes, von dem die Patienten wissen, der sie verrückt macht, ebenso die Ehefrauen, und dem Zeitpunkt, wenn wirklich Metastasen auftauchen, die durch bildgebende Verfahren mit der jetzt gängigen Methodik festgestellt werden. Das kann sich in Zukunft etwas nach vorne verschieben, wenn durch die PET-PSMA-Szintigrafie mehr Metastasen früher entdeckt werden. Wir haben uns also auch mit den Urologen sehr intensiv auseinandergesetzt: Wie beziehen wir diesen Punkt ein?

Der Punkt ist für Sie, glaube ich: Inhaltlich hängt metastasenfreies Überleben ein bisschen zwischen progressionsfreiem Überleben und Disease-free Survival. Bei den Patienten kommt im Moment Disease-free Survival an – das ist krankheitsfreies Überleben –, und das ist falsch. Es geht nicht um Heilung, sondern darum, dass die Zeit bis zur Entdeckung von sichtbaren Metastasen durch dieses Präparat verlängert wird, und das ist erheblich. Wir merken auch, dass Patienten dieses Präparat extrem gut annehmen, weil eben der Fakt, dass Metastasen sichtbar sind, noch einmal etwas anderes ist, als sich nur den PSA-Wert im Labor anzugucken. Trotzdem, und deswegen haben wir es genauso plakativ geschrieben: Das metastasenfreie Überleben ist eine Sonderform des progressionsfreien Überlebens, und es ist nicht krankheitsfreies Überleben. Es gibt kein Plateau, und deswegen haben wir die Kurven noch einmal abgedruckt. Sie gehen alle auf null herunter. Letztlich gibt es keinen Patienten, der nicht irgendwann beim PSA, wenn er so hoch mit Standardtherapie behandelt wird, dann einfach ein Rezidiv hat.

Die Frage, die Sie jetzt stellen, ist: Es gab im *JAMA Oncology* die Übersichtsarbeit zum progressionsfreien Überleben, und das passt zu dem, was wir ja eigentlich schon seit Jahren geschrieben haben: Progressionsfreies Überleben an sich ist erst mal potenziell nur eine Labor- oder hier eine bildgebende Geschichte; wichtig ist, ob es zusätzlich dem Patienten etwas nützt. Insofern ist eben Patient-reported Outcome, Lebensqualitätsmessung das, was man hier hinzunehmen würde, und das ist das, was Sie jetzt auch schon diskutiert haben.

Alleine das PFS, glaube ich, ist in der Tat etwas, was mit einem Fragezeichen zu versehen ist. Deswegen muss meines Erachtens bei dieser Studie zusätzlich gezeigt werden, dass wirklich dieses Präparat

mit der Zeit, die die Verlängerung des PFS bedeutet, für den Patienten individuell einen Nutzen hat. Praktisch gehen wir im Moment in der Anwendung so vor: Patienten kriegen die Daten diskutiert – sie kennen sie ja auch, viele sind da sehr, sehr gut informiert; die Patientenvertreter kennen das auch gut – , und dann können Patienten entscheiden, ob sie jetzt schon die nächste Stufe der Therapie gehen, also mit dem Antiandrogen, hier jetzt Enzalutamid, oder ob sie sozusagen bis zum Rezidiv warten und dann das neue Antiandrogen haben.

Der Punkt ist wohl deswegen so wichtig für Sie, weil das ein großer Markt ist und es inzwischen drei Präparate sind, die dafür zur Verfügung stehen. Das Apalutamid haben schon aufgerufen; da ist das Verfahren schon begonnen, das ist schon zugelassen. Das dritte Präparat ist das Darolutamid von Bayer, das sogar einen Vorteil im Gesamtüberleben zeigt; das ist jetzt im Februar im *New England Journal* publiziert worden. Also, es gibt eine Welle von Präparaten, die dieses metastasenfremes Überleben genau in dieser Indikation andiskutieren, und deswegen ist meine Ausführung vielleicht auch ein bisschen lang, um deutlich zu machen, wo wir metastasenfremes Überleben einordnen würden.

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

Herr Dr. Vervölgyi: Kurze Nachfrage dazu: Wahrscheinlich wäre es möglich, aber wäre es sinnvoll, sich zum Beispiel in dieser Situation die Zeit bis zur symptomatischen Metastasierung anzuschauen? Das wird ja beim PFS auch immer wieder einmal diskutiert. Hier kommt ja noch dazu, dass die S3-Leitlinie eigentlich sagt, die Nachbeobachtung der Patienten, die noch nicht metastasiert sind, erfolgt da eher anlassbezogen als regelhaft beispielsweise alle vier Monate. Es gibt ja auch tatsächlich Beispiele für symptomatische Progression. Beim Abirateron vor zwei Jahren war es zwar das kastrations-sensitive Prostatakarzinom; aber auch da ist tatsächlich eine symptomatische Progression erhoben worden. Wäre es dann nicht auch in dieser Situation sinnvoll, dies so zu erheben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann und dann vielleicht Herr Grimm.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ja, ich denke, das wäre eine Option gewesen. Dann wäre man ganz nah am Patienten dran gewesen und wahrscheinlich eher an der Realität, weil wir natürlich in der Praxis nicht alle drei Monate ein CT von allen Regionen oder Skelettszintigrafie machen; vielmehr würden wir uns durchaus an der Symptomatik orientieren. Ja, das wäre eine Option gewesen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend Herr Ruof.

Herr Prof. Dr. Ruof (Astellas): Natürlich wäre das eine Option gewesen. Ich verweise noch einmal auf die Tabelle 2 aus der Fachinformation, wo ja drei Endpunkte primär angeboten sind: Das sind das metastasenfremes Überleben, die Zeit bis zur PSA-Progression und die Zeit bis zur ersten Anwendung einer neuen antineoplastischen Therapie. Das ist zunächst die primäre Batterie an Endpunkten, die zur Zulassung geführt hat. In der Summe dieser Endpunkte kann man meines Erachtens sicherlich dann in Richtung Patientenrelevanz eben diesen Endpunkt des MFS diskutieren.

Der zweite Punkt, den ich noch ergänzend erwähnen möchte, ist, dass wir uns ja nicht bei allen nmCRPC-Patienten „tummeln“, sondern uns auf die Hochrisiko-nmCRPC-Patienten fokussieren; das ist ja ein Subkollektiv. Auch in unserem Kontakt mit der Zulassungsbehörde war uns ganz wichtig, diesen Punkt herauszuarbeiten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Gimm vielleicht ergänzend, dann Herr Hölzer.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Ein wichtiger Endpunkt, der ja auch betrachtet wurde, ist der Zeitpunkt bis zum Einsetzen einer Chemotherapie. Auch wenn es besser gewesen wäre, man hätte die Lebensqualität und Schmerz weiter erfasst, wird es wohl wenige hier im Raum geben, die bezweifeln, dass der Zeitraum bis zur Chemotherapie patientenrelevant ist. Ich denke auch, dass in der Gesamtheit die Daten doch recht gut zeigen, dass die Patient-reported Outcomes für diese Therapie sprechen. Sicherlich wird es Subgruppen geben, für die das eine Übertherapie ist; sicherlich muss man im Individualfall abwägen; aber in der Summe gibt es meines Erachtens durchaus Hinweise, dass das metastasenfrem Überleben auch mit den Patient-reported Outcomes im positiven Sinne korreliert.

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

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe eine Nachfrage zur Zeit bis zur zytotoxischen Chemotherapie. In der Studie haben circa 20 Prozent in der Vergleichsgruppe als erste Folgetherapie eine Chemotherapie bekommen. Der Hersteller schreibt im Dossier selber, dass endokrine Therapien nicht in allen Zentren zur Verfügung standen. Daher habe ich eine Frage zum Versorgungsalltag: Wie hoch ist gerade in der Situation, wo ich bei den Patienten erst einmal abwarte und sie dann ins metastasierte Stadium kommen, die Wahrscheinlichkeit, bei ihnen zunächst einmal mit einer endokrinen Therapie anzufangen – es gibt ja gerade im metastasierten Stadium diverse Therapieoptionen –, bevor man dann zur Chemotherapie kommt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann, dann Frau Müller.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Diese Option gibt es nicht mehr. Die Androgensuppression ist eingesetzt worden, viele von denjenigen Patienten werden initial Risikopatienten sein. Sie können potenziell ganz früh im sensitiven Stadium heute schon über längere Zeit Abirateron gesehen haben. Das heißt, da bleibt hinterher nicht mehr so viel übrig. Das, was wir vorher in der Rezidivsituation hatten, nämlich vier Optionen zu haben, schränkt sich inzwischen weitgehend ein. Sogar Docetaxel ist diskutabel, weil es ja auch eine der frühen Optionen ist. Man kann also nicht mehr obligat sagen, dass das für den Patienten zur Verfügung steht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Aber zumindest Enzalutamid wäre doch für die Patienten, die es noch nicht bekommen haben, eine Option in dieser Situation, oder?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das war das, was ich eben andeutete. Im individuellen Gespräch mit dem Patienten ist die zu klärende Frage: Setzt man es am Anfang ein, weil der Patient sieht, dass der PSA schlecht aussieht, und weiß, dass man damit die Entdeckung von Metastasen durch bildgebende Verfahren um zwei Jahre verzögern kann oder wartet er die Zeit ab, bleibt ohne weitere Medikation und kriegt dann im Rezidiv Enzalutamid? Das sind die Optionen, ja.

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

Frau Dr. Müller: Ich habe noch eine Verständnisfrage, zum einen zu der Situation, die wir eben diskutiert hatten, ob es sich hier um eine klar palliative oder um eine eventuell palliative Situation handelt. Ich wollte einfach noch einmal etwas klarstellen: Wir haben hier Patienten, die im Prinzip nicht meta-

stasiert sind – so ist das Label –, aber eine kurze PSA-Verdoppelungszeit haben, weshalb sie überhaupt in diesem Anwendungsgebiet sind. Das ist ja der Grund, weshalb sie hier als Hochrisikopatienten gehandelt werden. Das heißt, wir haben in dieser Situation einen Laborparameter, der sie sozusagen aus der vorher nicht metastasierten kurativen Situation dann nach Ansicht der Experten – bitte korrigieren Sie mich, wenn ich es falsch verstanden habe – in eine eigentlich nicht mehr klar kurative Situation bringt. Das ist der erste Punkt.

Die nächste Stufe ist das, was Sie, Herr Professor Wörmann, ausgeführt hatten, nämlich dann die bildgebende Diagnose von Metastasen; das ist dann noch etwas später, was man da sieht. Da wurde ja wiederum kritisiert, dass es sich um eine reine Bildgebung handelt. Gleichzeitig ist dies aber spätestens der Punkt, wenn ich die Experten richtig verstanden habe, ab dem man von einer palliativen Situation ausgeht. Können Sie vielleicht dazu etwas sagen? – Anschließend habe ich noch eine Frage zur Zeit bis zur Chemotherapie.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das ist der Grund, warum wir diese Abbildung in unsere Stellungnahme aufgenommen haben. In der Vergleichsgruppe gibt es kein Plateau. Das heißt, in der Vergleichsgruppe geht die Kurve auf null, und das heißt, es ist von vornherein palliativ. Es gibt niemanden, der damit eine Heilung erreicht. Die Kurven für Enzalutamid lagen jetzt unter 50 Prozent; aber es gibt keinen Hinweis, dass es ein Plateau ist. Es sieht nach einer Verzögerung aus, die Stufen gehen genauso weiter runter. Die Frage ist noch nicht beantwortbar, ob wirklich eine Gruppe herauskommt, bei der das nicht passiert, oder ob es da eine Gruppe von älteren Männern ist, die an etwas anderem versterben, letztlich aber nicht den Progress erleben. Das ist durchaus denkbar. Im Moment sieht es so aus, als wenn die Stufen auch linear nach unten gingen. Aber es ist zu früh, um das zu beantworten.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank, das hat meine Frage eigentlich sehr gut beantwortet. Das heißt, bevor es diese Option mit früh verordnetem Enzalutamid gab, hat man auf jeden Fall rein aufgrund von Bildgebung eine palliative Situation konstatiert, sodass man also regelhaft davon ausgehen musste, dass sich Metastasen bilden, die irgendwann auch symptomatisch werden, während es jetzt nach Ihrer Aussage wahrscheinlich immer noch so ist, sich bloß der Zeitpunkt verzögert. Das aber weiß man eigentlich noch nicht, weil die Daten noch nicht reif genug sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Fast vollständige Zustimmung, außer dass wir sagen würden, das PSA-Rezidiv triggert die palliative Situation

(Unruhe bei den Anzuhörenden)

bzw. die nicht-kurative Situation. Weil „palliativ“ so belastet ist mit Sterben in ein paar Monaten – wir reden hier aber über viele Jahre –, ist „nicht kurativ“ vielleicht das richtige Wording.

Frau Dr. Müller: Außerdem habe ich eine Frage hinsichtlich der Zeit bis zur Chemotherapie, die ja ebenfalls angesprochen wurde. Hier gibt es ja die interessante Situation, die wir nicht so häufig haben, dass wir zumindest in den Gesamtraten keine Safety-Nachteile unter Enzalutamid Add-on haben. Wir haben im Nebenwirkungsprofil Vor- und Nachteile, aber wir haben nicht die Situation, zumindest jetzt rein von den Daten her, dass wir sagen können: Wir haben unter der Therapie Add-on Nachteile. Zudem haben wir hier, wenn ich das richtig verstanden habe, eine Operationalisierung bei der Zeit bis zur CT, wofür der pU – bitte korrigieren Sie mich, wenn das nicht richtig ist – die Medikation vor Aufhebung

der Verblindung beurteilt hat und nachträgliche Änderungen nicht erlaubt hat. Deshalb würden Sie – das IQWiG hat sich ja dazu in dem Sinne nicht geäußert – das Verzerrungspotenzial als niedrig bewerten. Weiter haben wir einen sehr großen Benefit anhand des Hazard Ratios von 0,38, also einen großen Unterschied bei der Zeit bis zur Folgetherapie, und ein Großteil der Patienten hat irgendwann einmal Docetaxel bekommen, also Taxane, die, wie ja wohl bekannt ist, ein nicht triviales Toxizitätsprofil haben.

Jetzt ist meine Frage hauptsächlich an die klinischen Experten, wie sie das in dieser Konstellation einschätzen. Wir haben ja normalerweise bei „Zeit bis zur nächsten Chemotherapie“ Bedenken, wenn eine Erhaltungstherapie toxisch ist, ob vielleicht die Chemotherapie bloß später gegeben wird, weil man sie gar nicht geben kann und nicht, weil es nicht notwendig ist, sie später zu geben. Es gibt auch Zweifel, wie es den Patienten während einer Add-on-Therapie geht. Wie schätzen Sie das hier ein? Das würde mich sehr interessieren, ebenso folgende Frage: Wie schätzen Sie das Nebenwirkungsprofil einer Taxan-Therapie für diese Patienten ein?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Grimm bitte und dann Herr Hölzer.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Zu den Nebenwirkungen einer Taxan-Chemotherapie: Das ist eine ambulante Chemotherapie; sie gilt im Allgemeinen als gut verträglich. Wir geben in der Regel sechs Zyklen. Aber trotzdem ist es selbst dann, wenn sich ein Patient in einem frühen Tumorstadium und noch in einem guten Zustand befindet, durchaus belastend, und nach den sechs Zyklen sind die Patienten schon auch durch die Chemotherapie gezeichnet, häufig mit Polyneuropathie oder anderen Nebenwirkungen. Das ist durchaus belastend für einen Patienten.

Was war Ihre erste Frage noch? – Ob das Enzalutamid die Verträglichkeit beeinträchtigt. Wir befinden uns ja hier relativ früh im Verlauf dieser Erkrankung, also im Verlauf der metastasierten Erkrankung. Wie schon erwähnt worden ist, sind die meisten Patienten mit asymptomatischen Metastasen aufgrund der routinemäßigen Bildgebung diagnostiziert worden. Ich denke nicht, dass das Enzalutamid einen relevanten Einfluss auf die Wirksamkeit und auch auf die Nebenwirkungen der Chemotherapie hat. Das geben die Daten ja wohl auch nicht her.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Hölzer, dann Herr Wörmann.

Herr Dr. Hölzer (Uroonkologische Praxis): Wir haben also relativ viele solcher Patienten. Ich weiß jetzt nicht, ob das Verständnis bisher so besteht, dass wir im PSA-Rezidiv bei Zustand unter Hormontherapie bereits unsicher sind: Wo spielt sich das Ganze ab? Ist es eine disseminierte Tumoraussaat, bei der wir auch erst sehr spät die einzelne Metastase feststellen können, oder handelt es sich eben tatsächlich beispielsweise um ein lokales Rezidiv, bei dem wir unter Umständen sogar noch mit einer Strahlentherapie, die zwar nicht lege artis wäre, aber die im individuellen Fall durchaus mal eine Lösung sein kann, einen Vorteil für den Patienten generieren?

Also, die Situation für uns stellt sich so dar, dass wir in einer solchen Situation eines raschen PSA-Rezidivs, also eines Hochrisikokarzinoms quasi in diesem Stadium, unheimlich hinterher sind, herauszufinden, wo sich das abspielt; denn anhand der Beantwortung dieser Frage entscheiden sich auch das weitere Procedere und die Lebensqualität des Patienten.

Hier halte ich es für gar nicht gut, um es so plakativ zu sagen – es wäre auch ein Paradigmenwechsel –, wenn wir äußerten, wir wollten da einmal zuwarten, und irgendwo sähen wir es nachher schon leuchten oder irgendwo werde der Schmerz dann schon auftreten. Das ist für die Patienten, die ich kenne, eine unerträgliche Situation. Also sind wir immer bemüht, auch einen Lymphknoten beispielsweise so

zu definieren, dass er dann schon als Metastase erhalten kann, um beispielsweise Docetaxel einzusetzen, was natürlich die Arbeitsfähigkeit dieser Patientengruppe, die es betrifft, dann schon beeinträchtigt. Da gibt es nur ganz wenige, deren Arbeitsfähigkeit dann trotzdem unter Beweis gestellt wird. Das sind insbesondere niedergelassene Ärzte, die dann nach der Chemotherapie noch mal in die Sprechstunde gehen. Aber bei anderen Berufsgruppen, so muss ich sagen, habe ich es bisher noch nicht erlebt.

Das wäre sicherlich unter Enzalutamid, das wir auch gut kennen, dann schon anders. Insoweit ist das für uns eigentlich eine zusätzliche Option, die wir sicherlich gern unseren Patienten zukommen ließen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Wörmann, Frau Grell, Frau Ossevorth.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ganz kurz noch zu Ihrer Frage nach der Verträglichkeit von Enzalutamid: Die Abbruchrate unter Enzalutamid betrug 10 Prozent, im Placebo-Arm 7 Prozent. Das ist sehr niedrig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich jetzt Frau Grell, Frau Ossevorth, Herrn Jantschak.

Frau Dr. Grell: Mir ist aufgefallen, dass die meisten Metastasen Lymphknotenmetastasen waren. In der Leitlinie steht, dass 80 Prozent mit reinen Lymphknotenmetastasen überleben. Wir haben hier ein Patientengut, was ungefähr 75 Jahre alt war, aber in gutem Allgemeinzustand. Ich habe natürlich auch ältere Patienten; ich habe in diesem Alter auch Patienten, die vermutlich an anderen Erkrankungen versterben werden. Muss man das nicht auch in ein Kalkül einbeziehen? In Ihrer Leitlinie haben Sie ja mehrere Optionen nebeneinandergestellt, unter anderem bei reinen Lymphknotenmetastasen auch „Watchfull Waiting“ oder aber die Prostatektomie. Hier ist es ja so ein Mischgut: Die einen waren prostatektomiert, die anderen nicht, die einen waren vorbestrahlt, die anderen nicht. Das ist für mich eine sehr heterogene Patienten Klientel.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wenn ich jetzt korrigierend erscheine, dann ist das nicht so gemeint. Die durcheinandergehenden Daten beruhen darauf, dass bei der Erstdiagnose, wenn Lymphknoten betroffen sind, diese hohen Überlebensraten herauskommen. Aber dies ist ein Kollektiv von Patienten, die alle unter bereits bestehender Androgendprivation durchbrechen. Da gelten diese Prognosedaten für die Lymphknoten nicht.

Das was wir in der S3-Leitlinie dazu drin hatten ist, dass Patienten, die einen befallenen Lymphknoten haben, eine hohe Überlebensrate haben. Aber das sind all diejenigen, die noch nie antihormonell behandelt worden sind. Hier gibt es ja schon die Selektion derjenigen, die nicht mehr auf Antihormontherapie ansprechen. Deswegen passt die Vorgabe nicht ganz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Grell.

Frau Dr. Grell: Dann bitte ich Sie, Herr Wörmann, dass Sie mir noch einmal erklären, warum diejenigen überhaupt eine antihormonelle Therapie hatten.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das alles sind Patienten, die bereits von der Indikation her initial einen hohen PSA-Wert bzw. -Anstieg hatten, zum Beispiel gar nicht operiert worden sind, sondern bei denen man sich primär von vornherein für eine antihormonelle Therapie entschieden hat. Das alles

sind Patienten mit bereits fortgeschrittener Erkrankung, bei denen die Indikation für antihormonelle Therapie bestand, und da sind sie resistent geworden. Das ist schon eine Selektion dieses Patientenkollektives. Diejenigen, die von vornherein alleine durch Prostatektomie geheilt wurden, sind da nicht mit enthalten. Das sind diejenigen Patienten, die zum Beispiel nach Prostatektomie oder nach Bestrahlung oder beidem wieder einen PSA-Anstieg haben, antihormonell behandelt worden sind oder adjuvant mit antihormoneller Therapie nach einer Strahlentherapie behandelt worden sind. Da ist der Standard zurzeit zwischen 18 und 30 Monate, je nachdem. Wenn sie dann durchbrechen, ist das eine Selektion dieser Patienten hier. Aber es geht nur um diejenigen, die bereits kastrationsresistent sind. Das sind nicht die Initialpatienten.

Frau Dr. Grell: Aber ich lese das nicht in den Einschlusskriterien, warum sie überhaupt antihormonell behandelt wurden. Das wird als Tatsache so hingenommen, und wenn man sich die Vortherapien anguckt, so sind die sehr, sehr bunt.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Gut, dann muss ich das weitergeben. Aber ich wollte nur deutlich machen, dass das eine andere Gruppe ist als diejenigen mit den hohen Überlebensraten, wenn nur ein Lymphknoten da ist. Das waren diejenigen, die noch nie Antihormontherapie bekommen hatten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer kann dazu etwas sagen?

Herr Dr. Groß-Langenhoff (Astellas): In der Tat, was die Vortherapie angeht, sei es Radiotherapie oder Operationen, gibt es ein breites Kollektiv. Aber dass im Anschluss eine antihormonelle Therapie stattgefunden hat, war bei allen Patienten der Fall. Das war dann quasi auch die individuelle Entscheidung des behandelnden Arztes im Vorfeld, bevor der Patient in die Studie eingeschlossen wurde.

Frau Dr. Grell: Entschuldigung, es waren aber nicht alle prostatektomiert.

Herr Dr. Groß-Langenhoff (Astellas): Nein, es waren ungefähr 25 Prozent prostatektomiert, genau. Aber trotzdem wurden diese Patienten danach mit einer antihormonellen Therapie behandelt. Es bezog sich nicht auf alle Patienten. Das war in der Folge.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Grell noch einmal.

Frau Dr. Grell: Habe ich das richtig verstanden, es war ungefähr sieben Jahre nach der Erstdiagnose?

Herr Dr. Groß-Langenhoff (Astellas): Es waren 90 Monate, ja, genau.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Frau Ossevorth, dann Herr Jantschak und Frau Teupen.

Frau Ossevorth: Ich habe noch einmal eine Frage an die Fachgesellschaften hinsichtlich der chemotoxischen Folgetherapie. Hier im Anwendungsgebiet stellt sich folgende Frage: Wann beginnt man mit dieser chemotoxischen Therapie, und unter welchen Kriterien würde man diese Chemotherapie einsetzen? Ich gehe also davon aus, dass dann, wenn ein rein bildgebendes Verfahren Metastasen zeigt, keine Chemotherapie eingesetzt wird. Wenn wir jetzt aber Beschwerden beim Patienten haben, ist die Frage: Wird dann eine Chemotherapie eingesetzt? Sprich: Wann setzt die Chemotherapie ein, unter welchen Kriterien würde man sich jetzt bei den einzelnen Patienten dafür entscheiden?

Eine weitere Frage habe ich noch. Ich weiß nicht, ob das ganz klar herausgestellt wurde. Wir befinden uns im Anwendungsgebiet im palliativen Bereich. Kann das noch einmal jemand beantworten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann, dann Herr Grimm.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die erste Annahme ist leider falsch. Wir behandeln Patienten, wenn Metastasen sichtbar sind, auch wenn sie keine Beschwerden haben. Wenn jemand multiple Lungenmetastasen oder Knochenmetastasen und einen hohen PSA-Anstieg hat, dann warten wir nicht, bis er nicht mehr schnaufen kann oder die Organe versagt haben, um ihm dann auch noch eine Chemo zu geben. Das hielten wir sogar für falsch. Die Annahme, dass wir nur einen symptomatischen Patienten behandeln, stimmt so nicht. Wenn wir sehen, dass er multiple Metastasen hat, eine rasch verlaufende Krankheit mit allen Parametern, dann würde er Docetaxel bekommen.

Dann der zweite Punkt, „palliativ“: Grundsätzlich war früher die große Einteilung kurativ und palliativ. Das, was uns im Moment Schwierigkeiten macht, ist der Umstand, dass „palliativ“ in der Bevölkerung als „bald tot sein“ angenommen wird. Deswegen benutzen wir lieber das Wording „nicht kurativ“, weil wir Patienten haben, die wir nur palliativ behandeln und nicht heilen können, wie zum Beispiel bei der chronisch-lymphatischen Leukämie heute Nachmittag zu diskutieren, Patienten, die 20 Jahre damit leben. Da sind Sie nicht gut beraten, wenn sie dem sagen, das ist palliativ. Dann regelt er alles zu Hause, während wir wissen, dass er vielleicht noch 20 Jahre lebt. Deswegen trennen wir im Moment sauber zwischen „nicht kurativ“ und „palliativ“. Das macht es ein bisschen kompliziert und ist nicht unser Punkt gewesen; aber in der Bevölkerung wird es inzwischen so wahrgenommen. Deswegen halten wir es für sinnvoll, das zu unterscheiden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Vielleicht noch ein Wort zu der Indikation zur Chemotherapie und zu den Einschlusskriterien dieser Studie: Hier wurden ja Patienten eingeschlossen, die unter der Androgendeprivation einen PSA über 2 ng/ml hatten. Das heißt, sie sind unter der Androgendeprivation, die ja schon anzeigt, dass sie – – Sie hatten einen PSA-Anstieg, und deshalb ist dann die Androgendeprivation eingeleitet worden, ohne dass Metastasen vorlagen. Da hat man letztlich Laborwerte behandelt, nämlich den PSA. Dann sind die Werte heruntergegangen, und der PSA ist wieder angestiegen auf einen Wert über 2 Nanogramm.

Ein weiteres Einschlusskriterium war eine kurze PSA-Verdoppelungszeit von unter zehn Monaten. Die PSA-Verdoppelungszeit korreliert in dieser Situation sehr stark mit dem Überleben. Also, je kürzer die Verdoppelungszeit, desto eher sehen wir dann auch die Indikation für eine Chemotherapie.

Es sind halt dann letztlich mehrere Faktoren. Sie können ja jetzt von Enzalutamid auf eine andere Androgendeprivation der neuen Generation umsetzen, zum Beispiel auf Abirateron, oder Sie können auf eine Chemotherapie umsetzen. Das sind die Möglichkeiten, die wir haben. Das mag sicherlich auch von der Versorgungssituation in der Studie abgehangen haben, so wie das vorhin angeklungen ist. Aber eine rasche Verdoppelungszeit wäre für mich eben auch ein guter Grund, mich dann primär für eine Chemotherapie zu entscheiden. Sicherlich gibt es auch viele, die daran glauben, dass ein Mode-of-Action-Wechsel sinnvoll ist, dass man also zwischen Enzalutamid und Chemo und dann Abirateron wechselt und nicht die andere Reihenfolge wählt, wo Sie bei den Hormontherapien bleiben. Das wäre auch meine favorisierte Version, dass man praktisch den Selektionsdruck der Therapie wechselt, indem man eben einen anderen Mode of Action verwendet, sprich dann Chemotherapie und Hormontherapie wechselt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Grimm. – Jetzt habe ich Herrn Jantschak, dann Frau Teupen.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer; und zwar hinsichtlich der Verblindung des Endpunktes „Zeit bis zur zytotoxischen Chemotherapie“. Im Modul 4 konnte man lesen, dass die Klassifizierung der Medikation vor Aufheben der Verblindung der Datenbank erfolgte. Die Frage ist: Wusste der Studienarzt zu dem Zeitpunkt, als er sich für die Chemotherapie entschied, ob der Patient Enzalutamid bekommen hatte? Das heißt, war der Studienarzt vor der Entscheidung auch noch verblindet?

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

Herr Dr. Michailov (Astellas): Tatsächlich ist es so, dass es ein unabhängiges Revuekomitee gab. Soweit ich weiß, hat das unabhängige Revuekomitee, bevor tatsächlich die Entblindung vorgenommen wurde, letzten Endes alle Endpunkte entsprechend klassifiziert und beurteilt. Der Studienarzt wurde meines Wissens vor der Initiierung der Chemo nicht entblindet.

Herr Prof. Dr. Ruof (Astellas): Vielleicht noch ein ergänzender Punkt zu dieser ganzen Frage der Zeit bis zur nächsten Chemotherapie und der Zeit bis zur nächsten antineoplastischen Therapie: Wie Sie wahrscheinlich in der Fachinformation und auch in der entsprechenden Publikation im *New England Journal* gesehen haben, wird jeweils die Zeit bis zur neuen antineoplastischen Therapie genommen, die ja breiter gefasst ist als die Zeit bis zur neuen zytotoxischen Chemotherapie. Wir haben uns nochmals bemüht, die Zeit bis zur zytotoxischen Chemotherapie in unserem Dossier und auch in der Stellungnahme aufzuarbeiten, weil wir denken, das ist nochmals härter gefasst. – Dies vielleicht noch einmal zur Differenzierung dieser beiden Endpunkte.

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

Frau Teupen: Wir haben noch eine Frage zum einen zum Themenkomplex der Lebensqualität. Sie haben ja kritisiert, dass das IQWiG den FACT-P nur als Gesamtscore akzeptiert hat. Dazu wüssten wir gerne Ihre Einschätzung, ebenso zum QLQ-PR25, der ja ebenfalls nicht akzeptiert worden ist. Die zweite Frage bezieht sich auf die Subgruppenanalysen, die dargelegt wurden, darauf, was Sie vom Effekt des Alters halten – über 75, unter 75 –, insbesondere bezogen auf den Bereich der Stürze. Vielleicht können Sie eine kurze Erläuterung dazu geben.

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

Herr Prof. Dr. Ruof (Astellas): Vielleicht zwei Kommentare, zuerst von mir und dann zu den Stürzen von den Kollegen. Zum FACT-P und dem QLQ denken wir natürlich ein bisschen in Richtung IQWiG. Es wurde kritisiert, dass beim QLQ das gemäß Vorgaben jeweils mit dem Mutter-Questionnaire einzusetzen ist. Da hatten wir bei der Entwicklergruppe noch einmal nachgefragt, und Herr Arenson [?] hat uns definitiv so bestätigt, dass man den auch separat einsetzen kann. Also, das ist aus unserer Sicht vollkommen lege artis und auch im Sinne der Entwicklergruppe so machbar, dass man den Prostata Questionnaire ohne den Mutter-Questionnaire – so sage ich einmal – einsetzen kann. Wir versuchen ja immer, die Compliance bei dem Ausfüllen der Fragebogen zu erhöhen. Wenn man da endlos weiter Fragen hinten anfügt, wird es natürlich schwierig. Von daher halten wir das für eine absolut korrekte Vorgehensweise. – Dies vielleicht dazu.

Beim FACT-P ist eigentlich aus unserer Sicht im Entwicklermanual und überall klar beschrieben, dass die Subskalen mit anzuschauen sind. Deswegen sollten sie aus unserer Sicht entsprechend mit berücksichtigt werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Möchte jemand ergänzen? – Ja, bitte schön.

Herr Dr. Groß-Langenhoff (Astellas): Zum Thema Stürze bzw. Sicherheit oder Nebenwirkungen im Allgemeinen: Bei Enzalutamid handelt es sich um ein mittlerweile bewährtes Präparat, bei dem wir auf langjährige Erfahrungen auch hinsichtlich der Sicherheit zurückgreifen können. Keine neuen Sicherheitsrisiken sind aufgetreten.

Auch die Stürze waren in den vorherigen Studien beschrieben; deren Häufigkeit ist vergleichbar mit bisherigen Studien, wie es auch in der Fachinformation aufgelistet ist. Dies tritt natürlich bei den älteren Patienten häufiger auf, was sich auch aus der Subgruppenanalyse ableiten lässt. Wir haben uns die Narrativs dieser einzelnen Patienten angeschaut. Dort können wir als Trend sehen, dass das nach recht langen Studien oder recht lange nach Aufenthalt in der Studie auftritt. Es trat vor allem anderthalb bis zwei Jahre nach Einschluss in die Studie auf, und in den meisten Fällen wurde sowohl vom Investigator als auch vom medizinischen Monitor, der das im Nachgang beurteilt hat, kein Zusammenhang mit der Medikation gesehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzend Herr Grimm, Herr Wörmann, dann Herr Jantschak und Frau Grell.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Ich komme noch einmal zu den Lebensqualitätsanalysen. Man muss sie in der Gesamtschau sehen; meines Erachtens stützen sie in der Gesamtschau den Endpunkt „Metastasenfreies Überleben“ als relevanten Endpunkt.

Zu Ihren Fragen hinsichtlich der Stürze: Hierzu gibt es mittlerweile eine Reihe von Daten. Ich erinnere mich da an eine Publikation zu der späteren Indikation von Enzalutamid oder in der späteren Erkrankungsphase; das waren Real-Life-Daten, die wohl in Frankreich erhoben worden sind. Da schrieben die Autoren am Ende, dass die Stürze besonders in einer Population auftraten, die ohnehin eine Sturzneigung habe, nämlich bei den Älteren. Meines Erachtens ist das hier nicht ganz wegzudiskutieren. Nun muss man sich natürlich fragen, ob die Älteren bei einem Präparat, bei dem wir im Moment zwar einen Vorteil beim metastasenfreien Überleben, aber außer bei einer der drei Substanzen, die da zurzeit anstehen, noch keinen Gesamtüberlebensvorteil sehen, tatsächlich diejenige Population sind, in der wir das geben wollen und in Zukunft geben werden. Ich glaube, auch unter diesem Aspekt würde ich persönlich da eher zurückhaltend sein.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Deshalb ist es richtig, dass deshalb prostatakrebspezifische Fragebögen eingesetzt wurden. Ich sage dies auch, weil da parallel gerade ein Verfahren läuft, bei dem nur der EQ-5D bei einem anderen Präparat getestet wurde; das ist dann schwierig.

Ich muss trotzdem sagen: Es ist eine ältere Gruppe von Patienten. Da ist es schon eine Herausforderung, dass sie zwei Fragebögen mit einer hohen Compliance ausfüllen. Klar, man kann jetzt den Q30 auch noch fordern. Aber dann hätten sie drei Fragebögen gehabt, und dies hätte sicherlich die Rate der Antworten reduziert. Wir reden hier über 70- bis 85-Jährige; also muss man schon vorsichtig sein. Speziell hinsichtlich der Frage, wie PFS zu bewerten ist, halte ich es für richtig, dass zwei spezifische Fragebögen eingesetzt worden sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Jetzt habe ich Herrn Jantschak, Herrn Vervölgyi und Frau Grell.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Hier sind Nachteile bei dem spezifischen UE Gefäßkrankungen aufgetreten. Mich interessiert, welche Einzelepisoden bzw. PTs darunter subsumiert sind.

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

Herr Prof. Dr. Ruof (Astellas): Ich nehme den ersten Teil; der Kollege kann gleich zu den PTs noch Stellung nehmen. Generell hat sich ja der Risk-Management-Plan eher entfrachtet. Die Hypertonie ist herausgekommen; hinzugekommen ist als Einziges die Ischaemic Heart Disease. Das ist ja auch von der Risikobewertung im Risk-Management-Plan nicht sehr gewichtet worden. Da wird auf die Fachinformation 4.8 verwiesen, wonach letztendlich nur eine Informationspflicht und keine Pflicht zum Monitoring oder so vorliegt. Meines Erachtens ist von daher der Gewichtungsgrad seitens der Zulassungsbehörde eher als dezent einzuschätzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Groß-Langenhoff.

Herr Dr. Groß-Langenhoff (Astellas): Die PTs sind in erster Linie Hypertonie und Hitzewallungen. Sie treiben im Prinzip diese Meldung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich jetzt Herrn Vervölgyi, Frau Grell, Herrn Ehrmann und Frau Müller.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich möchte eine Anmerkung zu den Lebensqualitätsdaten machen. Das eine betrifft noch einmal den FACT-P-Gesamtscore und die Subskalen. Natürlich werden die Subskalen bei der Interpretation der Ergebnisse berücksichtigt; sie sind ja in der Dossierbewertung auch dargestellt. Nur ist der Gesamtscore als solcher validiert und bildet die Lebensqualität ab. Man muss auch im Sinne von Multiplem Testen etc. berücksichtigen, dass man nicht über zehn Tests machen sollte, sondern sich einfach einen validierten Fragebogen und einen validierten Score dann ansehen kann, wenn es ihn halt gibt.

Was den PR25 angeht, so steht in der FAQ-Seite der EORTC –ich zitiere –:

As such we strongly recommend using the module in conjunction with the Core Questionnaire.

Also, die EORTC-Gruppe selber empfiehlt stark, dass man nicht die Module einzeln, sondern es einfach im Zusammenhang mit dem Core-Fragebogen betrachten soll. Das ist einfach der Grund, warum wir es nicht betrachtet haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Michailov.

Herr Dr. Michailov (Astellas): Über die Aussage, dass der QLQ-PR25 nicht eigenständig eingesetzt werden könne, bin ich ein wenig verwundert, weil die Entwickler genau das gesagt haben. Sie haben uns dies schriftlich bestätigt; das findet sich auch in unserer schriftlichen Stellungnahme.

Wir haben jetzt hier den Punkt diskutiert, dass natürlich beide Bögen gerade bei diesem Patientenkollektiv einfach auch eine Belastung darstellen. Zudem sind sie ziemlich lang. Dementsprechend nun den Bogen gar nicht zu berücksichtigen, nur weil streng empfohlen wird, dass ein anderer Bogen gleichzeitig eingesetzt wird, wozu auch die Entwicklergruppe eine andere Einschätzung hat, halten wir zumindest nicht für zielführend. Wir sind ja letzten Endes für Evidenz und für Daten; diese Daten liegen vor und müssen nach unserer Einschätzung entsprechend berücksichtigt werden. Das ist das eine.

Bei dem FACT-P gilt eben Selbiges: Da gibt es die Subskalen, und wenn da entsprechende Effekte eintreten, sind sie natürlich auch zu berücksichtigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Replik Herr Vervölgyi und dann Frau Grell.

Herr Dr. Vervölgyi: Wie würden Sie das denn interpretieren? Angenommen, man hat die Gesamtscores und die Subskalen und hat dann in einer Subskala einen signifikanten Effekt, reicht das dann für einen Zusatznutzen aus, wenn ich ihn in den Gesamtscores nicht sehe? Oder wie soll ich das dann interpretieren, wenn ich in einer Subskala einen Effekt in die eine Richtung und in zwei Subskalen Effekte in die andere Richtung sehe, vor allem, wenn ich eben versuchen muss, die Irrtumswahrscheinlichkeit irgendwie in Grenzen zu halten? Wenn ich jetzt den PR25 auch noch einzeln betrachte, dann habe ich am Ende 20 Tests, die ich mir angucken muss. Da sind allein mit der Nullhypothese schon mindestens ein oder zwei signifikant. Deswegen ist natürlich in diesem Zusammenhang immer zu berücksichtigen, dass man sich möglichst wenig Tests anschaut. Vor allen Dingen vor dem Hintergrund, dass es einen validierten Gesamtscore gibt, ist es eigentlich gängige Praxis, diesen dann auch zu betrachten. Natürlich werden die Subskalen in der Interpretation auch berücksichtigt – das habe ich eben schon gesagt –, um zu betrachten: Woher rührt der Effekt eigentlich, wenn ich einen sehe? Aber trotzdem muss man im Sinne der statistischen Herangehensweise und Testung der ganzen Sachen natürlich berücksichtigen, dass man die Anzahl der Tests auf ein notwendiges Minimum reduziert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ruof.

Herr Prof. Dr. Ruof (Astellas): Herr Vervölgyi, genau deswegen haben wir ja den QLQ30 auch draußen gelassen, sodass wir die Fragebögen fokussieren.

Zum anderen zum multiplen Testen: Mir ist nicht bekannt, dass bei der Entwicklung, also im User Manual, sich vom Effekt irgendwie bezüglich der Subskalen ein Kommentar über multiples Testen findet. Das ist ein etabliertes Verfahren, die Subskalen sind etabliert.

Zuletzt gestatten Sie mir noch folgenden Kommentar: Es entspricht nicht meiner Betrachtungsweise der evidenzbasierten Medizin, gerade Miktionsbeschwerden und Darmfunktion, die ja bei dem PR25 vorteilhaft für Enzalutamid herauskommen, gar nicht zu betrachten. Ich denke, das ist vorhandene Evidenz, das ist verwendbare Evidenz, spezifisch für dieses Krankheitsbild, wofür es eingesetzt wurde und es aus unserer Sicht auch in diesem Gremium Berücksichtigung finden sollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzend dazu Herr Dr. Rasch.

Herr Dr. Rasch (vfa): Ich schließe mich hier dem pU an. Wir haben im Bereich der unerwünschten Ereignisse die Entwicklung, dass eine ganze Reihe an Analysen auf SOC-PT-Ebene eingereicht werden, ohne dass hier die Aussagekraft irgendwie als beschränkt angezweifelt wird. Auf die Ebene der Lebensqualitätsergebnisse soll das jetzt auf einmal ein Problem sein. Dem kann ich tatsächlich nicht folgen und ich würde die Deutungshoheit, inwiefern diese Daten aussagekräftig sind oder nicht, dann auch dem G-BA überlassen und die Daten einfach in die Nutzenbewertung einbeziehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt hatte ich Herrn Ehrmann und Frau Müller. – Herr Ehrmann, bitte.

Herr Ehrmann: Ich habe mehrere Fragen. Zum Ersten geht es um die Definition des Hochrisikos in Bezug auf das kastrationsresistente Prostatakarzinom anhand des Surrogatmarkerbegriffs PSA-Ver-

doppelungszeit. Dies ist wie folgt festgelegt worden: Für jede PSA-Verdoppelungszeit unter zehn Monaten liegt ein Hochrisikoprostatakarzinom vor, also Hochrisiko für die Entwicklung von Metastasen. Ist diese Grenze sicher? Kann man nicht auch sagen, dass es möglicherweise bei Männern, die unterhalb dieser Grenze von zehn Monaten PSA-Verdoppelungszeit liegen, nicht auch sogenannte Niedrigrisikofälle gibt, die erst nach viel längerer Zeit oder gar nicht Metastasen entwickeln, bzw. kann es umgekehrt auch sein, dass unter den Männern mit über zehn Monaten PSA-Verdoppelungszeit auch Patienten sind, die sehr schnell Metastasen entwickeln, während andere erst nach zehn Jahren oder nie Metastasen bekommen, also gar nicht behandelt werden müssten?

Die zweite Frage ist: Es handelt sich ja bei der Zulassungsstudie um hoch ausgewählte Patienten. Mit welchen Nebenwirkungsraten Grad III muss man rechnen, wenn man dies auf die Praxis überträgt? Laut Zulassungsstudie nimmt bei der Behandlung mit Enzalutamid die Nebenwirkungsrate Grad III um absolut 8 Prozent zu, Stürze und Knochenbrüche nehmen um absolut 9 Prozent zu und Herzinfarkte verdreifachen sich. Sie sind zwar noch bei der 1-Prozent-Grenze, aber in der Praxis werden wir ja wesentlich mehr Herz-Kreislauf-betroffene Männer haben, sodass die Rate tödlicher Herzinfarkte hier zunehmen wird. Ist dies wahrscheinlich oder nicht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Grimm.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Zunächst zu der Frage der PSA-Verdoppelungszeit: Ja, sicherlich, mag es auch bei einer PSA-Verdoppelungszeit von unter zehn Monaten Patienten geben, die einen längeren Verlauf haben, mit oder ohne Enzalutamid. Aber meines Erachtens ist das mehr oder minder ein Kontinuum: Je schneller sich der PSA verdoppelt, desto schlechter ist die Prognose. Wenn die Patienten unter drei Monate haben, haben sie sicherlich nochmals eine schlechtere Prognose bezüglich des Gesamtüberlebens. Aber es mag Einzelne geben, die eben auch längerfristig ohne Metastasen bleiben. Im Median waren es 15 Monate. Ich denke, dies unterstützt, dass das schon eine Patientengruppe ist, die relativ schnell Metastasen trotz Androgendeprivation entwickelt.

Ich komme zu Ihrer Frage bezüglich der schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse: Da hat das IQWiG in seinem Bericht hierzu festgestellt, dass es keinen Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Enzalutamid plus Androgendeprivation im Vergleich zu abwartendem Vorgehen gibt. Ein höherer oder geringerer Schaden ist damit in der Summe nicht belegt. Wir haben schon gehört, 10 Prozent gegen 7 Prozent haben die Therapie abgebrochen. Aber sicherlich wird es, wenn Sie jemanden aktiv mit einem Medikament behandeln, auch etwas mehr Nebenwirkungen in der Summe geben, zum Beispiel Hypertonie; bei den Älteren wird es den einen oder anderen Sturz geben. Das ist sicherlich unvermeidbar, und das muss man eben gegen die Folgen der späteren und dann auch häufiger eingesetzten anderen Therapien abwägen, unter anderem der zytotoxischen Chemotherapie.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Herr Ehrmann, das Hauptrisiko bei diesen Patienten ist ja die androgene Therapie. Wir diskutieren zurzeit über das Risiko des metabolischen Syndroms, darüber, dass sie ein Risiko für Diabetes, für Insulinresistenz sowie ein höheres kardiovaskuläres Risiko haben: Wir führen gerade intensive Diskussionen darüber: Wie bekommen wir sie zu Bewegung und Sport? Es gibt inzwischen Daten, dass Metformin das Risiko möglicherweise senkt. Es gab auch frühere Studien, die zeigten, dass Patienten selbst unter ADT wegen kardiovaskulärer Risikofaktoren eine verkürzte Lebenserwartung haben. Verglichen damit ist das, was die nicht-steroidalen Antiandrogene substanzklassenspezifisch machen, relativ gering.

Dies trifft natürlich nicht nur auf Enzalutamid zu, sondern auch auf Bicalutamid und die beiden nächsten Folgepräparate. Deswegen hatte ich vorhin die Abbruchrate so deutlich zitiert. Abbruchrate heißt ja: Nicht nur der Patient, sondern auch der Arzt entscheiden sich, dass es nicht tolerabel ist. Trotzdem: Wahrscheinlich ist der Patient mit hohem kardiovaskulärem Risiko, der inzwischen 130 Kilo wiegt und kardial krank ist, nicht derjenige, den ich jetzt hier behandelte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Okay? – Dann habe ich Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich habe noch eine kleine Verständnisfrage, eigentlich an den pU. Es geht darum, wie lange Lebensqualität erhoben wurde. Sie wiesen in Ihrer Stellungnahme darauf hin, Sie hätten Daten zur Morbidität und Lebensqualität bei den Klinikvisiten auch nach Krankheitsprogress erhoben, sodass die Kritik des IQWiG nicht begründet sei. Als aber Herr Vervölgyi vorhin darauf hingewiesen hat, Sie hätten QoL, also Lebensqualität, nur bis zum Progress erhoben, und auf die aus seiner Sicht damit verbundene Problematik hingewiesen hat, haben Sie dem nicht widersprochen. Könnten Sie dazu, weil das ja ein wichtiger Punkt ist, nochmals kurz ausführen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Röseler.

Frau Dr. Röseler (Astellas): Frau Müller, Sie haben Recht. Wir haben in unserer Stellungnahme darauf hingewiesen, dass die Patienten in unserer Studie auch nach einer Progression die Fragebögen ausfüllen konnten. Wir haben meines Erachtens die Zahlen auch in unserer Stellungnahme dargelegt. – Also, Sie haben recht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay.

Frau Dr. Müller: Ich wollte das nur vor dem Hintergrund nachvollziehen, dass Sie nicht widersprochen hatten. Oder sind sie nicht verwertbar?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Im Studienprotokoll findet sich folgender Satz:

Additional assessments for patients who do not have confirmed radiographic progression at the time of study drug discontinuation.

Das lässt für mich eher darauf schließen, dass diese Patienten, die eine Progression hatten, eben nicht weiter beobachtet worden sind. Da geht es nämlich genau um Long-term Follow-up. Das widerspricht also jetzt gerade ein bisschen Ihrer Aussage von eben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Röseler oder Herr Michailov.

Herr Dr. Michailov (Astellas): Letzten Endes war es tatsächlich möglich, auch nach Progress die Lebensqualitätsfragebögen weiter einzusetzen. Das passierte aber nur bei denjenigen Patienten, die an den Visiten teilgenommen haben, und zwar im Zentrum, die also sozusagen im Krankenhaus auch vor Ort waren. Sie bekamen natürlich diese Bögen ausgeteilt, bei denen konnte man tatsächlich die Lebensqualität weiter nacherheben, aber eben nicht bei den Patienten, die nicht im Zentrum erschienen sind, weil für sie sowieso auch keine Notwendigkeit mehr bestand. Diese Patienten waren ja aus der Studie ausgeschieden. So ist es per Protokoll für den Fall vorgesehen, dass tatsächlich ein Progress eintritt.

Ich möchte aber eine Sache hier nochmals deutlich machen. Es geht hier um die Lebensqualität auch schon in der Initialzeit. Wir haben unterschiedliche Analysemethoden vorgelegt. Sie selbst, Herr Vervölgyi, wissen ja auch, dass die Zeit bis zur Verschlechterung eigentlich eine bewährte Methode ist. Hier haben wir sogar Analysen präsentiert, die darüber hinausgehen. Sie reichten also nicht nur bis zur erstmaligen Verschlechterung, weil es da auch darum geht, dass sich die Lebensqualität vielleicht auch punktuell verschlechtern kann, sich aber wiederum dann zu späteren Zeitpunkten wieder verbessern kann. Deswegen ist nämlich die Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung sicherlich nicht das beste Mittel, um die Lebensqualität auch längerfristig zu beurteilen. Vielmehr haben wir hier unterschiedliche Methoden eingesetzt: Wir haben zum einen die Zeit bis zur definitiven Verschlechterung und zum anderen die Zeit bis zur anhaltenden Verschlechterung präsentiert, und in beiden Auswertungsmethoden sehen wir konsistente Ergebnisse, und zwar zum Vorteil von Enzalutamid. Dies beschreibt genau den Sachverhalt, dass wir im Prinzip auch bei denjenigen Patienten, die nicht mit Enzalutamid behandelt werden, eine nachhaltig verschlechterte Lebensqualität beobachten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Ich habe noch eine Rückfrage zu meiner Frage von vorhin. Ich habe es jetzt folgendermaßen verstanden: Wenn das, was Herr Vervölgyi zitierte, korrekt ist, war im Protokoll nicht geplant, die Daten länger zu erheben, nämlich über den Progress hinaus. Sie haben es aber trotzdem gemacht, sozusagen post hoc, aber es hat nicht systematisch alle Patienten erfasst, sondern man hatte wahrscheinlich dadurch einen Bias darin, dass man dann nur Patienten hatte, die erneut bei den Visiten in der Klinik aufgeschlagen sind. Verstehe ich das richtig, oder?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Ruof.

Herr Prof. Dr. Ruof (Astellas): Die Nachbeobachtungszeit, Frau Müller, betrug 30 Tage, und das war festgelegt. Alles andere war optional und hing dann im Wesentlichen auch an den Visiten, daran, ob die Patienten eben noch ins Krankenhaus gekommen sind. Die geplante Nachbeobachtungszeit war 30 Tage, und deswegen halten wir diese Time-to-Event-Analyse, die ja vom Zeitverlauf kürzer ist, für valide oder für die beste Annäherungsform.

Frau Dr. Müller: Ja, dann verstehe ich es. Sie haben keine Daten, die über diese geplanten 30 Tage hinausgehen. Ob in den 30 Tagen nach Progress noch etwas erhoben wurde, war abhängig davon, ob die Patienten sozusagen im Krankenhaus waren.

Herr Prof. Dr. Ruof (Astellas): 30 Tage danach war geplant; alles darüber hinaus war optional.

(Frau Dr. Müller: Optional?)

– Alles über die 30 Tage hinaus. Aber bis 30 Tage nach Studienbeendigung war geplant. So war es vordefiniert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Weitere Fragen sehe ich nicht. – Herr Michailov, wenn Sie möchten.

Herr Dr. Michailov (Astellas): Vielen Dank, Herr Professor Hecken, sehr gerne. – Wir haben heute wirklich eine gute Diskussion gehabt. Wir haben sehr wichtige und patientenrelevante Endpunkte diskutiert. Sie, Herr Hecken, hatten initial angesprochen, Sie hätten gerne Antwort auf drei Fragen. Dazu werde ich kommen.

Das eine war die Frage, inwieweit MFS patientenrelevant ist. Sie haben es gehört: Wir sind der Einschätzung, dass MFS per se patientenrelevant ist, einfach aus dem Grund heraus, dass die Patienten natürlich gerade bei onkologischen Erkrankungen mit Metastasen tatsächlich auch psychisch belastet sind. Jeder Patient, der eine onkologische Erkrankung hat, weiß auch, was Metastasen bedeuten. Sie stellen sich darunter vor, dass eben tatsächlich jetzt das Ende naht. Das ist etwas, was hier Berücksichtigung finden muss. Also, Metastasen sind durchaus auch für die Patienten relevant. Das sieht man auch in unseren Lebensqualitätsfragebögen, auch schon initial. Schon im frühen Stadium, selbst wenn die Metastasen per se noch gar nicht symptomatisch sind, sieht man diese Effekte. Das ist hier wirklich nochmals zu verdeutlichen.

Zusätzlich – darüber haben wir heute leider nicht diskutiert – ist das metastasenfremie Überleben sehr stark mit dem Overall Survival assoziiert; das hatte ich auch im Eingangsstatement noch einmal kurz erwähnt. Wir haben wirklich mehrere Studien vorgelegt. Das Paper von Xie et al. wurde wirklich lege artis und auch nach der Methodik des IQWiG gemacht. Das IQWiG beschreibt im Methodenpapier genau diejenige Methode, die auch bei dem Xie-Paper eingesetzt wurde. Da sehen wir wirklich eine sehr hohe und starke Korrelation. Auch nach dieser Methodik hätte eigentlich MFS als valides Surrogat vorerst gelten sollen. Das ist der eine Punkt.

Der andere Punkt: Wir haben ebenfalls über den Endpunkt „Zeit bis zur zytotoxischen Therapie“ diskutiert. Das ist sicherlich auch ein sehr valider und patientenrelevanter Endpunkt. Dazu haben wir hier nochmals die Fachgesellschaften und die Kliniker gehört, die gesagt haben: Ja, die Doce-Therapie ist mit starken Nebenwirkungen behaftet. Dementsprechend hat man, wenn man diesen Zeitpunkt hinauszögern kann, auf jeden Fall etwas für die Patienten erreicht. Dies möchte ich an dieser Stelle noch einmal klar betonen.

Die letzte Sache sind natürlich die patientenberichteten Endpunkte. Auch da sehen wir bei allen Skalen tatsächlich konsistente Vorteile für Enzalutamid, und zwar nach unterschiedlichen Auswerteverfahren. Umso verwunderlicher ist es, dass im Prinzip die Entscheidungspraxis bei EQ-5D hier das IQWiG nicht dazu bewegen hat, einen Zusatznutzen anzuerkennen.

Im allerletzten Punkt möchte ich auf Ihre eingangs gestellte Frage eingehen, die wir hier auch nicht diskutiert haben: Im EPAR steht tatsächlich, dass die finale OS-Analyse eigentlich bis Dezember 2023 vorliegen sollte. Sie wissen, solche Studien sind eventgetrieben, das kann man nicht genau vorhersagen; aber das ist das, was im EPAR steht. – An dieser Stelle möchte ich mich für die gute Diskussion bedanken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. Der finale Datenschnitt ist also für Dezember 2023 zu erwarten. Bei mir war irgendwie angekommen, dass es zwischendurch noch eine Interimsanalyse zum OS geben sollte, die irgendwann im Jahr 2020 vorliegen sollte. Es wäre ganz wichtig, wenn man dazu auch noch was sagen könnte.

Herr Dr. Groß-Langenhoff (Astellas): Genau. Sie ist von der EMA für Januar 2020 gefordert. Da haben Sie recht, ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Dann bedanke ich mich ganz herzlich für die Beantwortung unserer Fragen. Wir werden natürlich zu werten und zu berücksichtigen haben, was hier in der letzten Stunde diskutiert wurde. Damit ist diese Anhörung beendet. – Danke.

Schluss der Anhörung: 11:10 Uhr