

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Radium-223-dichlorid

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 26. August 2019
von 12:11 Uhr bis 12:58 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Dintsios

Frau Dr. Gabriel

Herr Meinhardt

Herr Dr. Wagner

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V. (DGN):**

Herr Prof. Dr. Bockisch

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

Herr Prof. Dr. Hammerer

Angemeldeter Teilnehmer der Firma **Medac GmbH:**

Herr Dr. Johannes

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

Herr Dr. Rasch

Herr Kumpf

Beginn der Anhörung: 12:15 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Meine Damen und Herren! Ich darf Sie ganz herzlich zu unserer heutigen Anhörung zu Radium-223-dichlorid begrüßen. Es geht um eine erneute Nutzenbewertung, nach Anwendungsgebietseinschränkung gemäß § 13 unserer Verfahrensordnung. Ich möchte mich bei Ihnen zunächst entschuldigen, erstens dafür, dass wir ein bisschen verspätet sind, aber zweitens dafür, dass wir ein kleines technisches Problem bei der Protokollierung haben. Das wird sich vielleicht auch bei der jetzigen Anhörung ein bisschen auswirken: Sie wissen ja, wir fertigen ein Wortprotokoll an und nehmen dazu die Diskussion auf. Es gibt ein wenig Probleme mit der Aufnahme von einzelnen Mikrofonen, und wir müssen zum Teil bei dieser Anhörung regelmäßig umstöpseln. Das heißt, wir verlieren unter Umständen jeweils fünf Sekunden. Das müssen wir irgendwie zusammen einspielen. Die momentan bestehenden technischen Probleme konnten nicht auf die Schnelle gelöst werden. Sie müssen uns das bitte nachsehen.

Zu dieser Anhörung ist eine Reihe von Stellungnahmen eingegangen, und zwar erstens vom pharmazeutischen Unternehmer Bayer Vital, zweitens von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, der DGHO, und von der DGU, von der Deutschen Gesellschaft für Urologie, drittens von der Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie der deutschen Krebsgesellschaft, viertens von der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin, der DGN, fünftens von Medac und sechstens vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Meine Damen und Herren, es hat sich eine ganze Reihe von Teilnehmern angemeldet. Für das Protokoll muss ich die Anwesenheit feststellen. Von Bayer Vital sind Herr Dr. Dintsios, Frau Dr. Gabriel, Herr Meinhardt und Herr Dr. Wagner da – jawohl. Weiter sind von der DGHO Herr Professor Wörmann, Herr Professor Bockisch von der DGN und Herr Professor Hammerer von der DGU anwesend – jawohl. Ferner ist von der Medac wie eben schon Herr Dr. Johannes da, ebenso Herr Dr. Rasch und Herr Kumpf vom vfa. – Habe ich irgendjemanden vergessen? – Das ist nicht der Fall. Dann ist die Teilnahme festgestellt.

Wie immer habe ich die herzliche Bitte, da wir, wie gesagt, ein Wortprotokoll aufnehmen, dass Sie jeweils Ihren Namen sagen und Ihre Institution benennen, damit die Protokollantin es hinterher zuordnen kann.

Bevor ich dem pharmazeutischen Unternehmer das Wort erteile, habe ich an diesem Punkt eine Frage: Ist eine Studie geplant, in der Patienten, die dem neuen Anwendungsgebiet entsprechen, eingeschlossen sind?

An die Kliniker habe ich ebenfalls zwei Fragen. Erstens: In Ihren Stellungnahmen haben Sie sich deutlich für eine aktive Therapie mit Abirateron, Enzalutamid und Cabazitaxel als zweckmäßige Vergleichstherapie für Patienten nach zwei vorherigen systemischen Therapien ausgesprochen. Allerdings finden sich in der aktuellen Leitlinie, auch der deutschen S3-Leitlinie aus 2018, diese Empfehlungen nicht wieder. Wir würden es sehr begrüßen, wenn Sie uns das erläutern könnten. Zweitens: In welcher Therapiesituation wird Radium-223-dichlorid in der klinischen Praxis eingesetzt? – Das sind die beiden Fragen, die ich auch noch diskutiert haben möchte.

Bevor wir das aber tun, gebe ich jetzt dem pharmazeutischen Unternehmer Gelegenheit zu seiner Stellungnahme. Wer macht das von Ihnen? – Frau Dr. Gabriel, dann haben Sie das Wort. Bitte schön.

Frau Dr. Gabriel (Bayer Vital): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Danke, dass Sie die Zeit hierfür gefunden haben. Ich möchte Ihnen kurz das Bayer-Team vorstellen.

Links von mir sitzt Herr Dr. Volker Wagner von der globalen Abteilung als Leiter der klinischen Entwicklung vom Bayer Vital-Team, aus der Market Access-Abteilung haben wir links Herrn Michael Meinhardt sowie Herrn Markos Dintsios, und mein Name ist Anja Gabriel.

Zunächst möchte ich den Hintergrund für den heutigen Fall etwas näher erläutern. Im September 2018 wurde infolge des Beschlusses der Europäischen Kommission das Anwendungsgebiet von Radium-223 mit Handelsnamen Xofigo in Monotherapie aufgrund von Sicherheitshinweisen in der Kombinationstherapie mit Abirateronacetat abgeändert, was im Wesentlichen zu einer Einschränkung der Zielpopulation im Vergleich zur ursprünglichen Indikation mit Zulassung von 2013 führte. Diese Kombinationsstudie, ERA-223, war ursprünglich als Phase-III-Studie aufgesetzt worden, um eine Zulassungserweiterung in einem neuen Anwendungsgebiet zu erreichen. Das neue Anwendungsgebiet hätte „zur Behandlung von asymptomatischen oder leicht symptomatischen chemotherapienaiven mCRPC-Patienten in Kombination mit Abirateronacetat“ sein sollen. Bei der in dieser Studie untersuchten Population handelte es sich also um eine völlig andere als diejenige, die durch damals bestehende oder auch die heutige Zulassung definiert wird.

Auf Basis der Ergebnisse dieser Studie hat die EMA dann gleich zweimal sozusagen einen Analogieschluss vorgenommen. Zum Ersten wurden, obwohl die ERA-223 ausschließlich eine Kombinationstherapie untersuchte, Rückschlüsse auf die Monotherapie gezogen und wurde die Zulassung im Wesentlichen auf spätere Therapielinien beschränkt. Zum Zweiten aber erachtet die EMA den robusten Überlebensvorteil, wie er in der Pivotalstudie ALSYMPCA gezeigt wurde, als nicht außer Kraft gesetzt und augenscheinlich auch in späteren Therapielinien bzw. der neuen Indikation gültig. Die entsprechenden Ergebnisse werden nach wie vor in Sektion 5.1 der Fachinformation aufgeführt. Andere Zulassungsbehörden, beispielsweise in den USA, der Schweiz, Kanada, Australien und Japan, haben lediglich die entsprechenden Kapitel der Fachinformation zu Warnhinweisen und Kontraindikationen von Xofigo angepasst, das Anwendungsgebiet an und für sich allerdings belassen und nicht eingeschränkt. Es ist, wie es ist.

Wie ist diese angepasste europäische Indikation nun zu verstehen? Lassen Sie mich noch einmal vorlesen. Das Zulassungsgebiet lautet folgendermaßen:

Xofigo wird als Monotherapie oder in Kombination mit einem LHRH-Analogen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom (mCRPC) und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen angewendet, bei denen die Erkrankung nach Erhalt von mindestens zwei vorausgehenden systemischen Therapielinien zur Behandlung des mCRPC fortschreitet - Komma - oder für die keine andere verfügbare systemische mCRPC-Therapie geeignet ist.

Die EMA sieht also zwei Teilpopulationen im Anwendungsgebiet von Xofigo. Wir sind auch bei unserer Betrachtung von einer grundsätzlichen Frage ausgegangen, natürlich immer vorausgesetzt, dass es sich um einen Patienten mit mCRPC handelt, Knochenmetastasen ohne viszerale Metastasen: Gibt es im Falle eines Progresses eine weitere systemische Therapie, die für diesen Patienten geeignet ist, oder gibt es sie nicht? Diese Frage gilt prinzipiell unabhängig von der Therapielinie, aber auch noch nach zwei vorausgegangenen. Die Patienten, für die es eine systemische Therapie gibt, gehören dann zur ersten Teilpopulation. Nach Ausschluss aller möglichen Optionen bleiben dann diejenigen Patienten übrig, für die es bedauerlicherweise keine andere geeignete systemische Therapie gibt. Nur in diesem Fall bleibt die Behandlung auf Best Supportive Care, BSC, beschränkt, und nur in diesem Fall gehört der betreffende Patient zur zweiten Teilpopulation.

Aus dieser Definition der Teilpopulationen leitet sich im Nachgang auch die Bestimmung der jeweiligen zweckmäßigen Vergleichstherapie ab. Das IQWiG nimmt in seiner Dossierbewertung keine Un-

terteilung der Population vor und kommt zu dem Schluss, dass für alle Patienten im neuen Indikationsgebiet ausschließlich BSC die angemessene zVT sei.

Unsere Erfahrungen im Markt und das Feedback klinischer Experten zeigen ein anderes Bild. Wir sehen uns ausdrücklich darin bestärkt, dass bei Patienten der ersten Teilpopulation nach der zweiten Linie sehr wohl systemische Therapien mit dem Ziel der Lebensverlängerung angewendet werden können und sollen. Zum Einsatz kommen Abirateron, Enzalutamid, Cabazitaxel und Docetaxel. Die regelhafte Anwendung dieser Arzneimittel auch in der dritten Linie wird durch die jeweiligen Zulassungen abgedeckt, durch Versorgungsdaten bestätigt und in Leitlinien nahegelegt. Die Auswahl der jeweils bestgeeigneten Option erfolgt von Fall zu Fall in Abhängigkeit vom individuellen Zustand des Patienten und vor allen Dingen von der individuellen Vortherapie. Als zVT für die Teilpopulation der Patienten, die für eine systemische Therapie infrage kommen, sehen wir daher eine patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes. Umgekehrt erhalten nur Patienten, für die keine andere systemische Therapie geeignet ist, ausschließlich BSC. Als zweckmäßige Vergleichstherapie für diese Teilpopulation sehen wir daher Best Supportive Care.

Welchen Zusatznutzen können wir nun ableiten? Die bereits geschilderten Umstände, die zur Einschränkung der Zulassung führten, haben leider auch zur Folge, dass bisher nur wenig Evidenz im neuen Anwendungsgebiet vorliegt bzw. seit September letzten Jahres generiert werden konnte. Es wurde die bestverfügbare Evidenz eingereicht. Da für die Population der mCRPC-Patienten, für die eine systemische Therapie in der dritten Linie und später infrage kommt, keine direkt vergleichenden Studien vorliegen, wurden retrospektive Studien herangezogen. Eine retrospektive vergleichende Datenanalyse in einer geschlossenen Datenbank – das ist die Datenbank Flatiron – liefert Daten zum Gesamtüberleben von Patienten mit Radium-223 im Vergleich zu denjenigen mit anderen systemischen Therapien ab der dritten Linie. Dabei zeigt sich beispielsweise ein gegenüber anderen systemischen Therapien vergleichbares medianes Gesamtüberleben von 11,1 Monaten ab Behandlungsbeginn in der dritten Linie.

Die einarmigen Studien PARABO und REASSURE zeigen sehr ähnliche Werte von 10,9 bzw. 11,0 Monaten. Weitere Daten aus PARABO deuten auf eine günstige Beeinflussung der Schmerzsymptomatik sowie auf eine klinische Verbesserung der Lebensqualität hin. Die Ergebnisse aus PARABO und REASSURE zu Frakturen und Sicherheiten aus dem Versorgungsalltag sind mit denen aus der klinischen Studie ALSYMPCA vergleichbar und weisen auf ein unauffälliges Sicherheitsprofil von Xofigo in der Monotherapie hin. Somit sehen wir den Nutzen von Xofigo im Vergleich zu den anderen systemischen Therapien als vergleichbar, einen Zusatznutzen jedoch nicht belegbar.

In Bezug auf die BSC-Population, für die keine andere systemische Therapie geeignet ist, folgen wir der Logik der EMA. Der in der ALSYMPCA-Studie gezeigte signifikante Überlebensvorteil wird von der EMA auch nach Änderung der Zulassung nicht infrage gestellt. Ich möchte da aus einer Publikation zitieren:

Results of the ERA-223 did not invalidate the overall improvement in survival seen in the ALSYMPCA study a benefit that persists after adjusting for major confounding factors.

Also auch, nachdem für mehrere Faktoren adjustiert wurde, die hätten Einfluss nehmen können, blieb dieser Survival Benefit bestehen.

Insbesondere dieser Überlebensvorteil führte zum Zeitpunkt der Erstbewertung zu einem beträchtlichen Zusatznutzen im Vergleich zu BSC. Aus Sicht von Bayer lassen sich die Ergebnisse aus der ALSYMPCA-Studie auf die neue Indikation und insbesondere die hier definierte BSC-Population

übertragen; denn die ALSYMPCA-Studie umfasst die Patientenpopulation, für die zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie keine andere systemische mCRPC-Therapie geeignet war.

Es sei noch einmal zusammengefasst: Die Gesamtpopulation im neuen Anwendungsgebiet umfasst alle Patienten mit metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, mCRPC, und symptomatischen Knochenmetastasen ohne bekannte viszerale Metastasen. Bayer sieht hier zwei Teilpopulationen, definiert durch die Kernfrage: Gibt es eine weitere systemische Therapie für den betroffenen Patienten, die für diesen Patienten geeignet ist? Nur wenn nicht, nur dann, wenn alle weiteren Optionen ausgeschlossen wurden, wird dieser Patient ausschließlich mit Best Supportive Care versorgt, was daher auch als zVT verstanden wird.

Grundsätzlich und regelhaft aber werden Patienten, bei denen die Erkrankung fortschreitet, mit der geeigneten systemischen Therapie mit dem Ziel einer Lebensverlängerung behandelt, auch wenn sie zuvor schon mindestens zwei systemische Linien erhalten haben. Außer Xofigo stehen hierfür Abirateron, Enzalutamid, Cabazitaxel und Docetaxel zur Verfügung. Da die Auswahl von Fall zu Fall erfolgt, ist die zweckmäßige Vergleichstherapie in dieser Teilpopulation eine patientenindividuell optimierte medikamentöse Therapie nach Maßgabe des Arztes. – Ich bedanke mich an dieser Stelle.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank für Ihre Stellungnahme. – Ich gucke mal ins Rund. – Ich hatte mit einer Frage an die Kliniker begonnen. Wer beantwortet das? Vielleicht kann Herr Professor Wörmann dazu Stellung nehmen.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Mein Vorschlag wäre, dass wir Ihre beiden Fragen zusammen beantworten.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Ja.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich würde zuerst die Frage zur S3-Leitlinie kurz aufnehmen, weil ich nicht sicher bin, ob ich sie richtig verstanden habe, oder, falls ich sie richtig verstanden habe, eine andere Meinung habe. Zum Fachlichen, wie man das Prostatakarzinom aktuell behandelt, wird sich Herr Professor Hammerer äußern.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Okay.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben in der S3-Leitlinie zur Zweitlinientherapie Stellung genommen, nicht zur Drittlinientherapie, weil es zu diesem Zeitpunkt keine Drittlinientherapie-Studien in der Sequenz gab, die wir haben wollten. In der Zweitlinientherapie – ich zitiere wörtlich; ich weiß es trotzdem gut, weil ich das mit formuliert habe – haben wir in alphabetischer Reihenfolge Abirateron, Cabazitaxel, Enzalutamid und Radionuklidtherapie mit Radium-223 aufgenommen, und dies mit einer „Soll“-Empfehlung. Wir haben also Empfehlungsgrad A ausgesprochen und eine 1 + beim Level of Evidence gegeben. Insofern weiß ich nicht, wo heraukommt, dass wir das nicht empfohlen hätten. Also, wir hatten das gleichgesetzt.

Danach folgen drei „Kann“-Empfehlungen. Diese drei „Kann“-Empfehlungen betreffen die einzelnen Präparate. Da gibt es also eine solche Empfehlung zu Abirateron oder Enzalutamid oder eine „Kann“-Empfehlung zu Radium-223 und eine zu Cabazitaxel. Aber eigentlich haben wir die vier gleichgesetzt, mit höchstem Level of Evidence und Sollempfehlung.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Dazu bitte Frau Brück.

Frau Dr. Brück: Es geht jetzt nicht um die Zweitlinie in der Leitlinie, sondern explizit um die Drittlinie nach zwei Vortherapien. Wir wollten hier nicht die Zweitlinie, die sehr wohl in der S3-Leitlinie abgebildet ist, adressieren, sondern die Drittlinie, weil Sie in den Stellungnahmen explizit darauf eingegangen sind, dass Sie eine aktive Therapie als zVT sehen, wir das aber aus der S3-Leitlinie beispielsweise so nicht ersehen haben.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielen Dank für die Klarstellung. Dann muss ich vielleicht kurz unser Vorgehen aus der Leitlinie erklären. Wir haben damals die Evidenz bis 2017 aufgearbeitet. Zu diesem Zeitpunkt gab es noch keine großen und schon gar keine randomisierten Studien, die nach zwei Vortherapien – Beispiel: Abirateron und Docetaxel – dann zum Beispiel für Cabazitaxel versus Enzalutamid oder versus Radium-223 randomisiert hätten. Deswegen gibt es in der S3-Leitlinie keine Empfehlung. In der Praxis setzen wir die Therapie inzwischen sequentiell ein. Konkret steht in dieser Situation ein Radium-223 dann für uns bei denjenigen an erster Stelle, die nur ossäre Metastasen haben. – Das würden Sie vielleicht ausführen?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Hammerer.

Herr Prof. Dr. Hammerer (DGU): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Meine sehr geehrten Damen und Herren! Ich leite die Klinik für Urologie und Uroonkologie in Braunschweig. Ich bin Pressesprecher der Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie und Leiter der Prostatagruppe. Wir waren bei vielen dieser neuen Zulassungsstudien beteiligt, beim Abirateron, beim Enzalutamid und auch bei der Chemotherapie. Prostatakarzinommetastasen stellen die häufigsten Metastasen dieser Patienten dar, verbunden mit einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität.

Worum geht es bei den medikamentösen Therapien? Es geht darum, das Leben zu verlängern und die Lebensqualität zu verbessern. Wir haben Phase-III-Studien, die gezeigt haben, dass verschiedene Medikamente das Überleben im kastrationsresistenten Stadium bei Metastasen verbessern. Das war damals 2013 die Zulassung für das Radium-223, das waren vorher die Zulassung für die Chemotherapie, die Zulassung für das Abirateron und die Zulassung für das Enzalutamid.

Wir diskutieren hier nicht die Labeländerung der EMA. In klinischer Hinsicht ist für uns das relevant, was Herr Wörmann eben gesagt hat, nämlich dass wir schauen, in welcher Sequenz wir bestimmte medikamentöse Therapien starten. Es gibt wenige, es gibt keine prospektiven Vergleichsstudien in einer Drittlinientherapie. Sie haben die Leitlinie angesprochen; ich möchte an dieser Stelle die amerikanische NCCN-Leitlinie vom April 2019 zitieren, in der ebenfalls in der Drittlinie das Radium aufgeführt ist.

Wenn Sie sagen, Sie hätten gerne eine Leitlinie, in der etwas zur Drittlinie steht, so ist dies in der NCCN-Leitlinie der Fall. Die deutsche S3-Leitlinie basiert nur auf publizierten randomisierten Studien, und wie gesagt, in der Drittlinie gibt es dazu nichts. Aber es geht ja darum, dass wir diese Patienten, die dann vor einem sitzen, optimal zu betreuen versuchen. Für Patienten, die eine isolierte ossäre Metastasierung haben, stellt die Therapie mit Radium einen erheblichen Nutzen dar, da das Radium aufgrund seiner spezifischen Wirkung direkt am Knochen angreift. Das ist der Grund, warum wir in der Klinik diese Substanz bei einer isolierten ossären Metastasierung einsetzen. Es ist von der Toxizität her relativ gut verträglich – das wissen wir von der ALSYMPCA-Studie –, und deshalb hat es bei uns einen ganz festen Stellenwert in dem Therapiealgorithmus. – Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Gibt es eine Ergänzung? – Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Dazu habe ich gleich eine Rückfrage. Sie sprechen sich also dafür aus, dass bei Patienten mit isolierten ossären Metastasen Enzalutamid, Abirateron, Docetaxel oder Cabazitaxel in der Drittlinie eine adäquate Therapieoption wäre?

Herr Prof. Dr. Hammerer (DGU): Wenn ich Patienten behandle, die eine ossäre Metastasierung haben, so wäre für mich die ideale Therapie in Abhängigkeit von Komorbidität etc. die Behandlung mit einem Radionuklid. Wir müssen das ja immer auf den Patienten beziehen. Das Nebenwirkungsprofil von Radium-223 ist gut; deshalb stellt es eine mögliche Therapie dar. Wir haben andere Therapiealternativen, und es hängt eben davon ab, was vorher gegeben wurde. Danach richtet sich die sequentielle Therapie.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Eine Ergänzung dazu, Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Das Problem ist nur, dass wir natürlich für die Nutzenbewertung den Wirkstoff nicht selber als zVT bestimmen können. Da ist jetzt die Frage: Ist BSC hier im Prinzip die adäquate zweckmäßige Vergleichstherapie? Das heißt: Muss man hier im Anwendungsgebiet, wie der pU dies vorgeschlagen hat, zwei klar voneinander abgrenzbare Teilpopulationen definieren, oder ist das hier im Sinne einer Last Line-Indikation zu interpretieren?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Der Punkt liegt so – ich mache es einmal ganz konkret –, dass bei einem kastrationsresistenten Prostatakarzinom der Patient Docetaxel und dann Abirateron bekommen hat. Anschließend sind wir in der Drittlinientherapie. Nach Zulassung – wir schimpfen jetzt nicht über Sie, wir schimpfen jetzt über die Zulassung – steht darin, dass Radium-223 eben eingesetzt werden kann, wenn nichts anderes infrage kommt. Nur konkret in der Situation haben wir dann zum Beispiel Cabazitaxel oder Ra-223 oder Enzalutamid zur Verfügung. So ist die klinische Situation.

Wenn er nur ossäre Metastasen hätte, dann wäre Ra-223 das am wenigsten nebenwirkungsbelastete Präparat. Enzalutamid ist auch gut verträglich; aber Sie haben eine Dauertherapie, und die Kassen haben damit deutlich mehr Kosten. Oder wir setzen Cabazitaxel ein; darüber haben wir hier ja diskutiert. Sie haben Cabazitaxel wegen der Neutropenierisiken sogar schlechter bewertet als Enzalutamid. Das heißt, klinisch haben wir dann eine Situation, dass wir drei Präparate hätten. Ganz formal nach der Zulassung haben wir jetzt ein Problem. Nur, wir müssen Ihnen schon deutlich sagen, wie unsere Situation häufig ist und wie wir es einschätzen würden. Dann ist Best Supportive Care nicht korrekt. Es ist für uns auch schwierig, so wie die Zulassung jetzt lautet, ihm Cabazitaxel geben zu müssen, weil es ja noch die Option gibt, Cabazitaxel zu geben. Wir haben deutlich mehr Toxizität, wir haben hohe Kosten und hätten eigentlich Ra-223 zur Verfügung. Das wollen wir Ihnen übermitteln. Ich weiß, dass Sie natürlich nicht für die Zulassung zuständig sind. Aber für uns ist es wirklich ein Problem, uns daran so eng zu halten. Es entspricht nicht der Realität und auch nicht dem, was wir den Patienten anbieten könnten. Ra-223 wäre deutlich besser verträglich.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Noch eine Ergänzung, Herr Jantschak?

Herr Dr. Jantschak: Die neuen Substanzen, die wir hier auch nutzenbewertet haben, sind in der Therapiekaskade relativ weit nach vorne gerutscht. Das heißt, eigentlich müsste man davon ausgehen, dass die Patienten in der Drittlinie Enzalutamid oder Abirateron – wahrscheinlich Abirateron – schon bekommen haben. Angesichts dessen, dass ja auch in der Leitlinie auf mögliche Kreuzresistenzen abgestellt wird, stellt sich folgende Frage: Wie ist die Wirksamkeit zum Beispiel von Enzaluta-

mid oder Abirateron, wenn faktisch der andere Wirkstoff schon vorher gegeben wurde und versagt hat?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Professor Hammerer.

Herr Prof. Dr. Hammerer (DGU): Damit sprechen Sie einen ganz wichtigen Punkt an: Diese Kreuzresistenzen sind relevant. Wenn ein Patient zum Beispiel Abirateron hatte und anschließend einen Progress bekommen hat, dann wissen wir, dass Enzalutamid nicht mehr so gut wirkt, Abirateron ohnehin nicht mehr; das heißt, das fällt weg. Dann hätten wir noch die Chemotherapie bzw. Radium. Diese Kreuzresistenzen machen es ja so schwierig. Aus diesem Grunde sind wir natürlich auch dankbar, dass wir für den Patienten verschiedene Optionen zur Verfügung haben und sagen können: In Ihrer Situation gibt es ein Medikament, von dem wir wissen, dass es zu einer Überlebensverlängerung und zu einer Verbesserung der Lebensqualität führt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Noch eine Ergänzung? – Einmal noch Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Ich höre jetzt heraus, dass in Bezug auf Radium-223-dichlorid in der praktischen Versorgung eine gewisse Alternativlosigkeit besteht.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nein, es gibt Alternativen. Deswegen sind wir ja ausnahmsweise in unserer Stellungnahme für eine Subgruppenbildung, was wir sonst verteufeln. Ich glaube, wir haben seit fünf Jahren keine Subgruppenbildung einer Pharmafirma mehr unterstützt, weil wir immer gedacht haben, das ist Rosinenpicking, und dann haben wir immer Probleme damit gehabt. Hier sehen wir, dass es ausnahmsweise der Realität unserer Behandlungsrealität deutlich näherkommt, und es stimmt eben nicht, dass es alternativlos ist. Wir haben hier zum Beispiel die Situation, dass wir einen Patienten haben, der Enzalutamid und Docetaxel bekommen hat und inzwischen fünf oder acht Jahre älter ist und bei dem wir in der Drittlinientherapie sind. Da ist Cabazitaxel für einen 75-Jährigen nicht die allerbeste aller möglichen Ideen. Aber wenn er auch noch ein Rheuma hat, ist eine Kortisontherapie obendrein mit Abirateron auch nicht die allerbeste aller möglichen Ideen. Es ist zwar nicht alternativlos, aber wir haben dann durchaus Diskussionen, und in der Tumorkonferenz wird genau das diskutiert.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Geier, bitte.

Frau Dr. Geier: Zu meinem Verständnis: Sie haben gesagt, Herr Professor Wörmann, dass bis 2017 keine Evidenz für die Drittlinie vorlag. Jetzt ist konkret die Frage: Gibt es irgendwelche Studien, auf die sich die Empfehlung gründet, die Sie gerade gegeben haben, in der Drittlinie würde man therapieren und den Patienten nicht mit BSC behandeln, oder ist diese Empfehlung rein aus dem klinischen Alltag entnommen?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die Studien, die für uns äußerst spannend sind, sind diejenigen, die Herr Professor Hammerer eben erwähnt hat, die Studie der Sequenz Abirateron versus Enzalutamid oder Enzalutamid versus Abirateron mit der Frage der Resistenzen; die danach kommenden Therapien sind bisher nicht in randomisierten Studien geprüft. Aber das ist Prostatakarzinom: Wir haben

Patienten mit Metastasen, die zehn Jahre leben. Wir reden nicht über kleinzelliges Lungenkarzinom, bei dem nach sechs Monaten die Frage entschieden ist. Das heißt, wir brauchen auch mehr Zeit.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Ich gucke ins Rund. – Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe noch eine Frage an den pU, an Bayer. In Modul 4 stellen Sie auf die Ergebnisse der ursprünglichen Zulassungsstudie ab, und zwar auf die Daten, die uns im 2014er-Beschluss auch schon vorgelegt wurden. Da ist die Frage konkret: Wurde für die Studie ALSYMPCA seitdem noch ein weiterer Datenschnitt durchgeführt, oder waren die 2014er-Daten die finalen Daten für diese Studie?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer macht das? – Herr Dr. Wagner.

Herr Dr. Wagner (Bayer): Es gab in der Zwischenzeit ein publiziertes Survival Update, das die Daten von damals bestätigt hat.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Also zusammengefasst: Es gibt im Prinzip nichts Neues, was die Daten von damals unter den damaligen Behandlungsrealitäten infrage stellt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Dr. Wagner.

Herr Dr. Wagner (Bayer): Die Studie ist ja mit dem entsprechenden Endpunkt zu Zeiten ausgelesen, als die Daten matur waren. Insofern gab es da nichts hinzuzufügen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Ich habe noch eine Frage an die Fachgesellschaften. Vom IQWiG wird hier kritisiert, eine Übertragbarkeit der Zulassungsstudie mit einem relativ frühen Einsatz von Radiumdichlorid auf eine spätere Linie sei problematisch, bilde also die heutige Praxis nicht mehr ab. Nun ist meine Frage: Wie sind Ihre Erfahrungen sowohl mit dem Ansprechen auf Radiumdichlorid als auch mit seinen Nebenwirkungen, so wie jetzt die Zulassung zumindest für diese eine Subgruppe in der Drittlinie eingeschränkt ist, im Vergleich zu der Anwendung früher, als es nach Docetaxel eingesetzt wurde?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Hammerer.

Herr Prof. Dr. Hammerer (DGU): In der ALSYMPCA-Studie waren Patienten eingeschlossen, die bereits eine Chemotherapie hatten; das war eine Teilpopulation. Die anderen Therapien – Abirateron, Enzalutamid – standen zu diesem Zeitpunkt noch nicht zur Verfügung, die Substanzen waren noch nicht da.

Es ist in der Tat so: Je mehr zytotoxische Vortherapien durchgeführt worden sind, desto größer ist dann auch die hämatologische Toxizität, und die Knochenmarksreserve ist natürlich eingeschränkt. Wenn also ein Patient erst eine Chemotherapie zum Beispiel mit Docetaxel und anschließend mit Cabazitaxel hatte, dann ist die Verträglichkeit von Radium schlechter, als wenn keine knochenmarkschädigenden Substanzen gegeben worden sind.

Ansonsten ist es vom Ansprechen her natürlich so, dass der Tumor in der Zeit wächst und das Ansprechen für die Substanz dann am besten ist, wenn es sich um isolierte Knochenmetastasen handelt. Trotzdem sehen wir auch ein gutes Ansprechen bei Patienten, die zahlreiche Vortherapien hat-

ten. Deshalb stellt es für uns eine wesentliche Therapie dar, auch in fortgeschrittenen Stadien bei Patienten, die bereits mehrere Linien einer Therapie bekommen haben.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Dr. Jantschak.

Herr Dr. Jantschak: Was steht für diejenigen Patienten, die Sie jetzt in der Praxis mit Radium behandeln, primär im Fokus? Ist das erst einmal die Schmerzreduktion, die durch die Symptomatik der Knochenmetastasen verursacht wird, oder ist das die mögliche Überlebenszeitverlängerung?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Hammerer.

Herr Prof. Dr. Hammerer (DGU): Es ist beides. Die Intention, mit einer neuen Therapielinie zu beginnen, ist ja die Tatsache, dass es zu einem klinischen Progress kommt. Sie haben einen Patienten, den Sie zum Beispiel mit Abirateron oder mit einer Chemotherapie behandeln; er spricht an. Aber dann kommt es zum Wachstum der Metastasen, zu einem zunehmenden klinischen Progress mit Schmerzen. Das heißt, die primäre Therapie hat versagt. Dann geht es um diese beiden Punkte, um Verlängerung des Überlebens und um Verbesserung der Lebensqualität. Diese beiden Punkte wollen wir durch diese neue Therapie beeinflussen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Hammerer. – Ergänzend noch Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir haben bereits damals über die Heterogenität des Patientenkollektivs in der Zulassungsstudie diskutiert, weil ungefähr 40 Prozent der Patienten keine vorherige Chemotherapie bekommen haben, sondern primär ossär metastasiert waren und Kontraindikationen gegen Chemotherapie hatten. Insofern ist es schwierig, jetzt zu sagen, die Daten seien nicht übertragbar, wenn wir ohnehin von einem heterogenen Patientenkollektiv ausgehen. Wir hatten damals auch diskutiert, dass die Subgruppenanalyse keinen Unterschied zwischen den vorbehandelten und den nicht vorbehandelten Patienten ergab. Insofern halten wir das erst einmal für übertragbar, weil es von vornherein kein sehr homogenes, aber klinisch realistisches Patientenkollektiv war.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. Weitere Fragen? – Herr Professor Bockisch, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Bockisch (DGN): Ich bin ehemaliger Direktor der Klinik für Nuklearmedizin in Essen. Ich wollte noch zu den Ausführungen ergänzen, was die Toxizität angeht. Wir haben ganz klare Regeln, wie das Blutbild sein muss, damit wir noch therapieren. Natürlich werden, je länger wir mit einem Einsatz warten, umso mehr Patienten herausfallen, die wir nicht behandeln können. Das Risiko für den behandelten Patienten steigt also nicht an; aber es werden Patienten nicht mehr behandelt werden, wenn man die Therapie immer weiter nach hinten schiebt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Ehrmann, bitte.

Herr Ehrmann: In den Selbsthilfegruppen bekommen wir oft die Rückmeldung, dass Radium nicht so gut vertragen wird oder nicht den erwarteten Nutzen gebracht hat, sodass sich viele auf Lutetium-PSMA-Therapie umorientiert haben, die auch etwas nebenwirkungsärmer ist. Außerdem wird Radium oft in der Praxis noch gegeben, wenn zusätzlich zu den Knochenmetastasen auch Weichteilmetasta-

sen oder Lymphknotenmetastasen vorhanden sind, was in der dritten Linie häufig der Fall ist. Meines Wissens ist das durch Studien nicht geprüft, sodass da Erfolge wahrscheinlich auch ausbleiben könnten. Meine Frage ist: Sind diese Sorgen begründet, oder ist das nur ein subjektiver Eindruck? – Danke.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Hammerer.

Herr Prof. Dr. Hammerer (DGU): Radium-223 wird bei isolierten Knochenmetastasen eingesetzt. Wenn jemand zusätzlich viszerale Metastasen hat, Lebermetastasen hat, dann liegt es aufgrund des Wirkmechanismus auf der Hand, dass es da nicht wirken kann. Die Erwartung eines Patienten an eine neue Therapie ist immer hoch. Wir heilen niemanden, der ein kastrationsresistentes Prostatakarzinom hat, weder durch eine Chemotherapie noch durch Abirateron, weder durch Enzalutamid noch durch Lutetium-PSMA und auch nicht durch das Radium. Was wir erzielen können, ist eine Verlängerung des Überlebens und eine Verbesserung der Lebensqualität. Das Lutetium-PSMA ist eine neue Therapie, die zurzeit in einer Phase-III-Studie in der Drittlinie untersucht wird. Es wird aktuell in Deutschland von den Nuklearmedizinern sehr beworben, aber Langzeitdaten gibt es nur aus Phase-II-Studien, wie gesagt, in der Drittlinie. Lutetium-PSMA wirkt nicht gut bei Knochenmetastasen; es wirkt gut zum Beispiel bei viszeralen Metastasen. Damit bezieht es sich auf eine ganz andere Indikation als das Radium und ist keine Vergleichstherapie bei Patienten, die eine isolierte ossäre Metastasierung haben.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Ergänzend Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wenn Radium-223 wirklich im Zusammenhang mit Weichteilmastasen eingesetzt wird, dann ist es das Falsche. Das ist keine Indikation.

Aber eigentlich müssten die Kassen die Frage beantworten. Es gibt ja eine Vereinbarung mit der GKV Nordrhein, dass an fünf Kliniken in Nordrhein-Westfalen – Aachen, Bonn und Düsseldorf, Essen und Köln – im Rahmen dieses Registers auch Lutetium-PSMA eingesetzt werden könnte, weil es keine randomisierten Studien gibt, aber einigen Patienten der Zugang erleichtert werden sollte. Insofern ist deutlich eher die Antwort: Ich glaube, es ist richtig, wenn man es macht, dass man es im Rahmen eines Registers macht. Ich finde es auch richtig, dass man das mit der GKV auf diese Weise sehr konstruktiv und innovativ löst. Dies ersetzt aber keine randomisierte Studie.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Geier.

Frau Dr. Geier: Meine Frage bezieht sich noch einmal auf das, was Sie, Herr Zahn, schon angesprochen haben. Es sollen weitere Daten generiert werden; dies wurde von der EMA beauftragt. Können Sie noch etwas dazu sagen, was genau da untersucht wird und wann erste Ergebnisse zu erwarten sind?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Bitte schön, Herr Dr. Wagner.

Herr Dr. Wagner (Bayer): Wie Sie richtig gesagt haben, sind im Rahmen dieser Artikel-20-Prozedur verschiedene RMP-Commitments vereinbart worden, denen Bayer zugestimmt hat. All diese Commitments dienen dazu, zusätzliche Daten über die Sicherheit und den Nutzen der Behandlung darzulegen.

Das ist ein Strauß von Aktivitäten. Zum Teil bezieht er sich auf schon existierende Studien, die unterwegs sind. Zum Beispiel gibt es zwei Phase-III-Studien, die schon „on going“ sind, nicht von Bayer

gesponsert, sondern von operativen Gruppen. Da ist zum einen die sogenannte PEACE III-Studie, eine Studie, die von der EORTC gesponsert wird und die die Kombination von Radium-223 mit Enzalutamid in einer Patientenpopulation untersucht, die derjenigen in der Abirateron- und Prednisolon-Kombi-Studie sehr ähnlich ist, der ERA 223-Studie. Diese Studie ist unterwegs und könnte vielleicht im Zeitraum 2022 Daten auslesen.

Außerdem gibt es eine Kombinationsstudie jüngerer Datums, ebenfalls eine Phase-III-Studie, die sogenannte DORA-Studie, in der Xofigo in Kombination mit Docetaxel untersucht wird und die im Wesentlichen in den USA von einer kooperativen Gruppe dort durchgeführt wird, ebenfalls eine randomisierte Phase-III-Studie, ähnlich wie PEACE III. Da die Studie jüngerer Datums ist, sind dort Daten wahrscheinlich erst im Jahr 2023 zu erwarten. Es ist ja immer auch eine Frage der Einschlussgeschwindigkeit, bis wann man genügend Patienten und Events hat. Beide Studien sind in diesem Commitment-Katalog erwähnt. Das heißt, die Behörde beobachtet diese Studien und wartet eben auch auf Daten aus diesen Studien als Teil dieses RMP-Commitments.

Zum anderen gibt es die Verpflichtung zu weiteren Studien. Zwei davon sind mehr im Bereich Observational Studies angesiedelt. Das eine ist eine Datenbankstudie über Nutzen und Wirksamkeit in verschiedenen Linien, die unter anderem Datenbanken in Skandinavien nutzt. Das andere ist eine sogenannte Drug Utilisation Study. Da geht es vor allen Dingen darum, nachzuprüfen, inwieweit Radium-223 gegebenenfalls außerhalb der zugelassenen Indikation verwendet wird.

Von besonderem Interesse sind für Sie wahrscheinlich auch zwei klinische Commitments. Das eine ist recht speziell, eine Biodistribution Studie, in der Fragen hinsichtlich der Aufnahme von Radium-223 in das Skelettsystem in Abhängigkeit von der Tumorlast untersucht werden, also zum Beispiel der Anzahl von Skelettmetastasen. Das andere ist eine größere Phase-IV-Studie, eine randomisierte klinische Studie, aufgetragen in der autorisierten Indikation, um Sicherheit und Nutzen noch einmal neu sozusagen im gegenwärtigen Kontext zu untersuchen.

Wir haben verschiedene Vorschläge gemacht und sind mit den Behörden darüber im Gespräch. Das heißt, das ist noch ein aktuell anhängiges Verfahren. Wir erwarten, dass es wahrscheinlich zum Ende des Jahres zu einem Abschluss und einer Einigung auf ein Design kommt. Wenn das so wäre, dann ist in dem RMP-Commitment-Katalog, der ja auch auf der Behörden-Website verfügbar ist, tentativ eine Datenverfügbarkeit zum Beispiel aus dieser großen Phase-IV-Studie im Zeitrahmen 2024 vorgesehen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Dr. Wagner, für diese Darstellung. – Gibt es weitere Fragen? – ich stelle fest, das ist nicht der Fall. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer noch einmal Gelegenheit geben, hier seine Position zusammenzufassen. Wer macht das? – Frau Dr. Gabriel, bitte schön.

Frau Dr. Gabriel (Bayer Vital): Vielen Dank für die Fragen und für die Diskussion. Ich sage es noch einmal, uns hat in erster Linie die Frage umgetrieben: Gibt es für den betroffenen Patienten, der zum Arzt kommt, noch eine systemische Therapie, die infrage kommt, um diesen Patienten mit dem Ziel der Lebensverlängerung zu therapieren, oder gibt es sie nicht? Dementsprechend verstehen wir, dass es zwei Teilpopulationen mit unterschiedlichen zweckmäßigen Vergleichstherapien gibt; sie haben wir schon genannt und erörtert.

Das Zweite ist, dass wir eben aufgrund der sehr robusten Daten, wie sie in der ALSYMPCA-Studie gezeigt wurden – ohne jeden Hinweis darauf, dass sich Unterschiede, wenn auch nur im Quervergleich, zu anderen Substanzen ergeben –, davon überzeugt sind, dass sich dieser sehr robuste Über-

lebensvorteil auch jetzt noch übertragen lässt und entsprechend ein Nutzen für Xofigo besteht. – Ich schaue gerade einmal meine Kollegen an. – Ansonsten: Danke schön.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Ich habe für diese Anhörung zu danken. – Sie sollten sicher sein, dass selbstverständlich alles, was hier erörtert wurde und an Fakten neu hinzugekommen ist, in die weiteren Debatten und Beschlüsse des G-BA einfließen wird. Ich möchte mich herzlich für diese Anhörung bedanken und schließe sie hiermit. – Vielen Dank.

Schluss der Anhörung: 12:58 Uhr