

# Mündliche Anhörung



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

**hier: Wirkstoff Darolutamid (D-543)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 8. September 2020  
von 10:00 Uhr bis 10:50 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Gabriel

Herr Dr. Dintsios

Frau Beinhauer

Frau Dr. Schmall

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

Frau Dr. Dach

Herr Dr. Simang

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

Herr Dr. Hatz

Herr Giersdorf

Angemeldete Teilnehmer der Firma **medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate mbH:**

Herr Henk

Frau Greßmann

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 (DGU):**

Herr Prof. Dr. Grimm

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

Herr Dr. Sindern

Herr Tran

Angemeldeter Teilnehmer für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Ich hoffe, Sie verstehen mich gut. Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir haben zunächst die Stellungnahmeverfahren; wir beginnen mit Darolutamid zur Behandlung des nicht-metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms. Wir befinden uns im Nutzenbewertungsverfahren nach § 35 a. Basis unserer heutigen mündlichen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 30. Juli dieses Jahres, die Ihnen allen bekannt ist.

Zu dieser Dossierbewertung haben Stellung genommen zum einen der pharmazeutische Unternehmer, Bayer Vital GmbH, dann die DGHO und die DGU in einer gemeinsamen Stellungnahme, MSD Sharp & Dohme, Janssen-Cilag, Astellas Pharma, medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate und der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller.

Wir führen heute wieder ein Wortprotokoll, deshalb muss ich zunächst, bevor wir in die Anhörung einsteigen, die Anwesenheit feststellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer, also für Bayer Vital, müssten da sein Frau Dr. Gabriel, Herr Dr. Dintsios, Frau Beinhauer und Frau Schmall, für die DGHO Herr Professor Wörmann, für die DGU Herr Professor Grimm, für MSD Sharp & Dohme Frau Dr. Dach und Herr Dr. Simang, für Astellas Herr Dr. Hatz und Herr Giersdorf, für medac Herr Henk – fehlt –, und Frau Greßmann, für Janssen-Cilag Herr Dr. Sindern und Herr Tran und für den vfa Herr Dr. Rasch. – Jetzt die Frage in die Runde: Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist erkennbar nicht der Fall. Dann begrüße ich Sie nochmals alle ganz herzlich. Ich würde zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht auf die wesentlichen Punkte der Dossierbewertung des IQWiG einzugehen, und dann würden wir in die Frage-und-Antwort-Runde eintreten. Wer macht das für Bayer? – Sie haben das Wort, Frau Dr. Gabriel, bitte schön.

**Frau Dr. Gabriel (Bayer Vital):** Zunächst an alle auch einen Guten Morgen! – Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Danke, dass es trotz technisch schwieriger Umstände gelingt, uns hier alle zusammenzubringen. Zu Beginn noch einmal kurz die Vorstellungsrunde des Teams hier: Das Team der Bayer Vital besteht aus der Medizin, heute vertreten durch die Kollegin, Frau Dr. Schmall, aus der Abteilung Market Access haben wir Frau Beinhauer hier, Herrn Dr. Dintsios und mich selbst; mein Name ist Anja Gabriel.

Wie schon gesagt, geht es heute um den Wirkstoff Darolutamid, der unter dem Handelsnamen Nubeqa zur Behandlung von erwachsenen Männern mit nicht-metastasiertem kastrationsresistentem Prostatakarzinom, die ein hohes Risiko für die Entwicklung von Metastasen aufweisen, zugelassen wurde. Darolutamid ist ein Androgenrezeptor-Inhibitor, der selektiv die Signalkaskade unterbricht, die zum Tumorwachstum führt. Die Sicherheit des Wirkstoffes beruht unter anderem darauf, dass der Wirkstoff die Blut-Hirn-Schranke nicht überschreitet und keine Interaktionen mit anderen Arzneimitteln auftreten. Die Grundlage der Zulassung bildet die ARAMIS-Studie. Das ist eine doppelblinde randomisierte Studie an über 1.500 Patienten, die im Verhältnis zwei zu eins auf Darolutamid randomisiert wurden. Darolutamid zeigt hier eine sehr gute Wirksamkeit bei ebenso guter Verträglichkeit. Die Lebensqualität bleibt erhalten. Es handelt sich also um ein Arzneimittel mit einer sehr soliden Evidenzlage. Dementsprechend stimmen wir dem IQWiG zu, das wiederum bei seiner Nutzenbewertung unserer Einschätzung gefolgt ist und mit der Wahrscheinlichkeit eines Hinweises einen beträchtlichen Zusatznutzen gesehen hat.

Lassen sie mich kurz auf die Therapiesituation, die Wirkweise und die Wirkung von Darolutamid eingehen. In welcher Lage befinden sich die Patienten? Es handelt sich um ein vergleichsweise frühes Stadium, in dem noch keine Metastasen vorliegen, es aber Anzeichen für eine drohende Metastasierung gibt. Die Patienten sind also zunächst noch relativ wenig eingeschränkt. Wenn sich jedoch Metastasen

bilden, korreliert das mit Beschwerden. Vor allem sind hier oft die sehr schmerzhaften Knochenmetastasen zu nennen. Die Patienten müssen sich häufig neuen oder erneuten Untersuchungen oder belastenden Eingriffen wie zum Beispiel Operationen unterziehen. Metastasenbildung korreliert darüber hinaus leider auch mit erhöhter Sterblichkeit. Ziel im nicht-metastasierten Stadium, also im Anwendungsgebiet, muss es sein, die Metastasenbildung zu verhindern, dabei aber die Lebensqualität zu erhalten bzw. nicht durch die Therapie einzuschränken und letztlich das Überleben zu verlängern.

Was leistet hier Darolutamid? Darolutamid erfüllt all diese Ziele. Die Metastasenbildung wird signifikant verzögert. Wie das IQWiG anerkannt hat, zeigt sich ein überzeugender Überlebensvorteil. Dieser wurde schon im ersten Datenschnitt deutlich und bestätigte sich im zweiten. Bemerkenswert ist, dass im zweiten Datenschnitt eigentlich eine Verzerrung zuungunsten von Darolutamid zu erwarten gewesen wäre. Der Überlebensvorteil fiel jedoch noch deutlicher aus, sodass wir hier auf einen sehr robusten Effekt schließen können. Darüber hinaus verzögert Darolutamid bei den Patienten sowohl das Auftreten symptomatischer skelettaler Ereignisse als auch Prostatakarzinom-spezifische Verfahren sowie die Schmerzprogression. Diese Vorteile spiegeln sich auch in der Lebensqualität wider, die durch Darolutamid erhalten bleibt, in einigen Aspekten sogar signifikante Vorteile zeigt. All dies wird bei einem aufgezeigten Nebenwirkungsprofil erreicht.

Insgesamt sind die Ergebnisse des zweiten Datenschnitts sowie einige Daten, die wir auf Anregung des IQWiG nachgereicht haben, konsistent mit denen des ersten. Angesichts dieser Sachlage kann ich unsere Ausführungen hier schon beenden. Wir sehen in der Gesamtschau klar bestätigt, dass für Darolutamid ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen vorliegt. – Danke für Ihre Aufmerksamkeit.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Dr. Gabriel, für diese Einführung. Ich kann jetzt für das Protokoll feststellen, dass Herr Henk von medac seit 10:04 Uhr auch zugeschaltet ist. – Erste Frage von mir an die Kliniker, Herrn Wörmann und Herrn Grimm: Wir sehen, dass bezogen auf das vorliegende Anwendungsgebiet und die hier eingesetzten Wirkstoffe mittlerweile drei positive RCTs vorliegen. Jetzt ist die Frage: Sehen Sie für Darolutamid, bezogen auf die anderen Wirkstoffe, jetzt auch auf der Basis der vorliegenden Studien deutliche Unterschiede? Sehen Sie hier Vorteile? Wie schätzen Sie insbesondere das Nebenwirkungsprofil ein, damit wir diesen Wirkstoff vielleicht ein wenig in die anderen Behandlungsoptionen einordnen können, die sich in der letzten Zeit ergeben haben? – Wer möchte beginnen? Herr Wörmann oder Herr Grimm? – Herr Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich könnte anfangen. – Sie haben es erwähnt: Wir haben drei Präparate und einige der Präparate, die früher zugelassen waren, sind jetzt mit längeren Daten in der Neubewertung bei Ihnen. Wir hatten initial schon darauf hingewiesen, dass es grundsätzlich spannend ist, diese Gruppe der Androgenrezeptor-Antagonisten frühzeitig einzusetzen, nicht erst in der zweiten und dritten Linie, weil potenziell eine frühe Therapie einen größeren Gewinn machen würde, hatten uns dann etwas schwergetan, weil es sich hier zwar um Patienten handelt, die eindeutig Tumor haben – denn der PSA-Anstieg ist das Kriterium, um die Kastrationsresistenz festzustellen –, wir taten uns aber schwer, zu sagen, allein aufgrund eines Laborparameters wie PSA zu sagen: Das ist ein hochwirksames Medikament, das wir jetzt schon in seinem Nutzen bewerten können. Wir hatten damals, glaube ich, sehr deutlich gesagt, dass das metastasenfremde Überleben eine Art artifizieller Zwischenpunkt ist. Nur mit der Bildgebung, die möglich ist, kann man keine Metastasen finden. Das heißt, die Patienten haben ein aktives Tumorleiden, aber keine fassbaren Metastasen, und da ist dann dieser neue Endpunkt des metastasenfremden Überlebens kreiert worden.

Jetzt sind wir in einer viel günstigeren Situation, weil es letztlich um Überlebensdaten geht. Sie fragen, was der Vergleich der Präparate ist. Erst einmal ist es für uns gut, zu sehen, dass die drei Präparate

aus derselben Substanzklasse ganz ähnliche Daten geben. Die relativ größte Studie ist die ARAMIS-Studie, die anderen hatten jeweils 1.200 oder 1.400 Patienten, und es kommt erfreulicherweise in den Kontrollarmen überall eine mittlere progressionsfreie Überlebenszeit von 14 bis 18 Monaten heraus, also eine relativ geringe Schwankungsbreite, und für die neuen Präparate eine Überlebenszeit um 40 Monate, und das ist ein hochsignifikanter Unterschied.

Es kommt auch bei allen drei Präparaten heraus, dass es einen Überlebensvorteil gibt. Sie haben gerade in der Einführung gesagt, es kommt ein Überlebensvorteil heraus, obwohl es eine relativ hohe Switchrate gibt, die bei Darolutamid bei 31 Prozent liegt. Das heißt auch, dass es einen Vorteil für eine frühe Therapie gibt. Wir vergleichen im Grunde beim Switch: frühe gegen späte Therapie, und es kommt heraus, dass bei einer frühen Therapie der Überlebensvorteil besonders deutlich ist, nicht ganz unerwartet, trotzdem ist es gut, das zu zeigen. Wir hatten bei den anderen beiden Präparaten, die auch hier diskutiert wurden, schon darauf hingewiesen, dass es bestimmte Nebenwirkungen wie Hypertonie, koronare Herzkrankheiten gibt, die häufiger auftreten, und wir hatten darauf hingewiesen, dass es auch Präparate gibt, bei denen zum Beispiel eine Sturzneigung mit Fallneigung und Frakturen vermehrt auftritt. Hier ist nach meiner Einschätzung Darolutamid gut positioniert, und es ist vielleicht ein guter Zeitpunkt, an Herrn Grimm zu übergeben, wie Sie die Nebenwirkungen einschätzen, wenn das für Sie okay ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke, Herr Wörmann. – Herr Professor Grimm. – Herr Grimm?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ein sprachloser Urologe ist selten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja. Woran kann es liegen?

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** An Jena.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Wörmann, Sie können so böse sein.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Entschuldigung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich hätte jetzt fast gesagt, Jena ist schön, aber das wäre schon eine Lüge am frühen Morgen. Jedenfalls von der Autobahn aus betrachtet ist es gewöhnungsbedürftig. – So, Herr Grimm, bitte. Zur Schönheit von Jena und zu den Nebenwirkungen des in Rede stehenden Wirkstoffs.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich sehe ihn nicht. Dann kann ich vielleicht kurz zusammenfassen, was wir gesagt haben, damit die Zeit genutzt wird?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, machen Sie das, Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Die Gesamtnebenwirkungsrate ist nur gering höher als im ADT-Arm, 37 gegenüber 30 Prozent. Es fällt auf, dass die Nebenwirkung Sturzneigung hier nicht aufgefallen ist. Das kann, wie eben erwähnt, vielleicht daran liegen, dass die Blut-Hirn-Schranke nicht überschritten wird. Erfreulicherweise liegt die Abbruchrate sowohl im Kontroll- als auch im Verumarm bei etwa 10 Prozent relativ niedrig für diese Patienten und ist identisch, was darauf hinweist, dass die große Mehrzahl der Nebenwirkungen, die diese Patienten erleben, durch die Androgendeprivations-therapie bedingt sind. Da gibt es eine ganze Reihe von Nebenwirkungen, Hot-Flash, Fatigue-Sympto-

matik, belastende Nebenwirkungen, und das wird durch Darolutamid offensichtlich nur gering gesteigert. Das ist ein günstiges Nebenwirkungsprofil. Bei der Berechnung der Nebenwirkungen ist ein wenig problematisch, dass die Expositionszeit mehr als doppelt so lang ist wie im Kontrollarm. Dadurch werden die Nebenwirkungen bei diesem Präparat vielleicht ein wenig überschätzt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Ich rufe noch einmal nach Jena. Herr Grimm! Herr Grimm ist irgendwie verschwunden. Dann machen wir weiter mit Frau Biester, dann Frau Bickel. – Bitte schön, Frau Biester.

**Frau Biester:** Guten Morgen zusammen! Ich habe eine Frage an den Hersteller, was die UE angeht; das passt gut zum Thema. Der Hersteller hat im Modul 4 präspezifizierte UE von besonderem Interesse dargestellt. Da ergaben sich für uns in der Dossierbewertung ein paar Probleme, und die haben sich jetzt auch nicht gelöst, und zwar hat der Hersteller im Modul 4 gesagt, sie seien präspezifiziert, und die meisten seien SMQs nach MedDRA. Dass sie SMQs nach MedDRA sind, zeigte er, aber das konnten wir im Modul 4 nicht lesen und welche das waren, schon gar nicht. Jetzt hat der Hersteller in seiner Stellungnahme lediglich auf Modul 5 verwiesen. Das ist in zweifacher Weise nicht hilfreich, weil es wieder nicht aufgearbeitet ist und weil Modul 5 die Frage nicht klärt.

Dort finden sich auch wieder einige Ereignisse, die erhoben wurden; wiederum mehr als die, die im Modul 4 dargestellt sind, und auch andere als im Modul 4. Zum Teil überschneidet sich das aber. Es sind welche, die in dem öffentlich verfügbaren SAP nicht vorhanden sind. Bei denen im SAP würden wir davon ausgehen, dass die präspezifiziert sind. Es geht aus Modul 5 wiederum nicht hervor, dass das MedDRA SMQs sind, vielleicht allenfalls für eine von den vielen Ereignissen, die dort erhoben wurden, die wiederum nicht präspezifiziert ist. Also, Sie sehen an meinen Ausführungen, das ist total verwirrend und es bleibt maximal unklar. Deshalb die Frage an den Hersteller, ob er da vielleicht noch ein wenig Licht ins Dunkel bringen könnte und ob das, was wir vermuten, keine MedDRA SMQs sind, sondern vielleicht Bayer-spezifische SMQs – wie auch immer. Das blieb völlig unklar, deshalb kann man diese UE nicht bewerten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wir haben jetzt für den pU Frau Beinhauer. Herr Grimm ist auch wieder da, dem würde ich danach das Wort geben, weil wir jetzt noch bei den SUE sind. Dazu war eben von Herrn Wörmann schon vorgetragen worden, aber vielleicht kann Herr Grimm das noch ergänzen. – Zunächst für den pU Frau Beinhauer.

**Frau Beinhauer (Bayer Vital):** Ich würde gerne die Frage von Frau Biester beantworten. Die AESIs haben wir im Dossier vollständig dargestellt. Auf die Anmerkung des IQWiG in der Nutzenbewertung haben wir hinsichtlich der Operationalisierung auf den CSR verwiesen, den wir mit der Stellungnahme als Anhang nochmals eingereicht haben. Wir hatten gehofft, dass Sie darauf Zugriff haben und dann dem CSR die Operationalisierung für die AESIs entnehmen können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Beinhauer. – Noch einmal zurück an Frau Biester. Das beantwortet Ihre Aussage oder Ihre Feststellung oder Ihre Frage nur annähernd. Sehe ich das richtig?

**Frau Biester:** Noch nicht mal annähernd, genau. – Natürlich haben wir die Stellungnahme gelesen und sind Ihrem Verweis gefolgt. Wie gesagt, die Aufarbeitung wäre eigentlich die Arbeit des pU gewesen. Aber wir haben natürlich in diesen CSR hineingeschaut, und das löst sich aus den Gründen, die ich vorweg eigentlich schon beschrieben hatte, nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Möchten Sie noch einmal replizieren, Frau Beinhauer?

**Frau Beinhauer (Bayer Vital):** Ja, das kann ich gerne übernehmen. – Wir sind eigentlich davon ausgegangen, dass es ausreichen müsste, wenn wir auf den CSR verweisen, weil da alle notwendigen Operationalisierungen gelistet waren. Wir haben die AESIs im Dossier bereits dargestellt, haben gezeigt, welche Ergebnisse ein statistisch signifikantes Ergebnis hatten und haben davon die zugehörige Zusatznutzenableitung gemacht. Von daher sind wir dann in der Stellungnahme nicht mehr weiter darauf eingegangen und haben nur auf den CSR verwiesen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Beinhauer. – Frau Biester, das nehmen wir so zur Kenntnis.

**Frau Biester:** Wir nehmen es so zur Kenntnis, genau, löst sich nicht. Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Dann würde ich jetzt einmal flott zu Herrn Grimm switchen. Herr Grimm, Sie waren eben verschwunden. Wir waren uns nicht sicher, ob es an der Technik oder an der Schönheit von Jena liegt, weil Sie vielleicht so eine kleine Besichtigungstour gemacht haben. Herr Wörmann hat schon hinsichtlich der Nebenwirkungsprofile ausgeführt, wollte aber, dass Sie das vielleicht ergänzen oder vertiefen. Vielleicht können Sie uns dann noch mal darüber ins Bild setzen, danach hätte Frau Bickel das Wort. – Herr Grimm, bitte.

**Herr Prof. Dr. Grimm (DGU):** Vielleicht vorweg: Es besteht bisher wenig praktische Erfahrung mit diesem Medikament, weil die Indikation relativ neu ist. Das Gleiche gilt für die Zulassung. Meine persönliche Wahrnehmung der Studiendaten ist: Es handelt sich zunächst einmal um ein etwas anderes Molekül als bei den anderen beiden Substanzen in dieser Indikation. Der Claim von Bayer, der ganz am Anfang zur Sprache gekommen ist, ist, dass das Molekül weniger die Blut-Hirn-Schranke überschreitet. Das ist etwas, was wir auch beim letzten Mal im Kontext dieser Substanzen diskutiert haben, dass wir hier zum Beispiel eine erhöhte Fallneigung in einer Risikopopulation annehmen, die diese Substanzen verursacht.

Meine Lesart der Daten, wie sie auch auf Kongressen präsentiert wurde, ist, dass diese Substanz ein günstiges Nebenwirkungsprofil hat, wahrscheinlich auch in dieser Hinsicht. Bayer hat sich bemüht, auch das ist auch auf Kongressen präsentiert worden, mit anderen Untersuchungen zu untermauern, dass diese Problematik zerebraler Nebenwirkungen möglicherweise geringer ist. Wie gesagt, ich denke, aus praktischer Erfahrung kann man es nicht bestätigen. Die Lesart der Daten und das etwas andere Molekül mag darauf hindeuten, dass es hier gewisse Vorteile gibt. Das wird, denke ich, erst die Zeit zeigen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Grimm. – Jetzt haben wir Frau Bickel, dann wieder Frau Biester. – Frau Bickel, KBV, bitte.

**Frau Bickel:** Ich habe auch eine Frage an die Kliniker. Wahrscheinlich haben Sie es gerade schon beantwortet. Können Sie zum jetzigen Zeitpunkt schon sagen, ob Sie einer der drei Substanzen den Vorzug geben würden, oder sind die alle gleichrangig zu betrachten?

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich kann von meiner Seite aus sagen: Wir haben bisher keine Evidenz für Unterschiede. Es gibt keinen direkten Headset-Vergleich und keinen indirekten Vergleich. Herr Grimm hat gerade angesprochen, was wir klinisch diskutieren, auch mit der Fallneigung, aber es gibt bisher keine Evidenz für eine unterschiedliche Bewertung. Das heißt, wenn wir das jetzt völlig aus der Distanz sehen dürfen: Von uns aus sind wir völlig frei für einen Preiskrieg zugunsten der Krankenkassen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. Das hört sich so martialisch an. – Herr Grimm, Sie sind auch bereit zum Preiskrieg, oder?

**Herr Prof. Dr. Grimm (DGU):** Immer. Aber wie ich schon gesagt habe, haben wir jetzt die Situation, dass wir drei Substanzen in der praktisch identischen Indikation haben. Die Lesart mag schon so sein, dass das Darolutamid gewisse Vorteile genießt. Ob das gut belegt ist, weiß ich nicht. Es ist definitiv nicht evidenzbasiert, aber es mag schon Argumente für Darolutamid in dieser Indikation geben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Bickel, Frage beantwortet?

**Frau Bickel:** Ja, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Frau Biester, IQWiG, bitte.

**Frau Biester:** Jetzt sind gerade die Stichworte zu der Frage gefallen, die ich stellen wollte, und zwar geht die weg vom Preiskrieg, sondern hin zum Nutzen oder Zusatznutzen für die Patienten, weil alle Hersteller da sind: Sind direkt vergleichende Studien geplant? Das ist jetzt eigentlich die optimale Situation. Vielleicht an die Kliniker: Sie sind an solchen Studien auch beteiligt? Es wäre toll, wenn wir das hätten, dann wäre das nicht mehr evidenzfrei, wie Herr Grimm gerade festgestellt hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Ich behaupte einmal, es sind keine direkt vergleichenden Studien geplant, aber gut. Man möge mich eines Besseren belehren, wenn jemand eine direkt vergleichende Studie kennt, die geplant ist. – Frau Schmall, bitte.

**Frau Dr. Schmall (Bayer Vital):** Ich hoffe, man versteht mich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Es gibt ein bisschen Wiederhall. – Frau Dr. Schmall, Sie müssen sich entstimmen.

**Frau Dr. Schmall (Bayer Vital):** Meines Wissens sind keine direkten Vergleichsstudien zwischen den drei Substanzen auf Basis einer Phase-III-Studie geplant. Was aktuell läuft oder bereits läuft, sind drei Phase-II-Studien, die in bestimmten definierten Punkten einen direkten Vergleich zwischen den Substanzen Darolutamid und Enzalutamid anstreben. Darüber hinaus wäre mir keine vergleichende Studie bekannt. – Ich hoffe, man hat mich jetzt verstanden.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Man hat es verstanden. – Kliniker, kennen Sie irgendetwas? Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Nein, kenne ich nicht, aber man kann durchaus diskutieren, ob das wirklich die höchste Priorität ist. Erfreulicherweise haben alle drei Studien sehr ähnliche Eingangskriterien, nämlich die PSA-Verdoppelungszeit von zehn Monaten. Das ist interessant, das ist auch gut, und es ist durchaus belegt, dass das ein Risikofaktor ist. Trotzdem ist das ein artifizierlicher Parameter. Ob wirklich einer, der 55 Jahre alt ist und eine PSA-Verdoppelungszeit von elf Monaten hat, nicht auch

profitieren würde, oder jemand, der über 80 ist und eine PSA-Verdoppelungszeit von 9,6 Monaten hat, das kann man diskutieren. Das heißt, man kann auch diskutieren, ob es nicht sinnvoll ist, noch näher am Patienten zu schauen, ob es andere gibt, die profitieren oder nicht profitieren, bevor man so eine große Studie zum Vergleich der drei Substanzen auflegt. Das ist eine klinische Sicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Grimm, gleiche Auffassung oder andere?

**Herr Prof. Dr. Grimm (DGU):** Prinzipiell ja. Mir wären jetzt auch keine weiteren Studien diesbezüglich bekannt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann habe ich Frau Ossevorth, GKV, bitte.

**Frau Ossevorth:** Vielen Dank. – Ich würde ganz gern noch einmal auf den PSA-Wert eingehen, weil jetzt mehrfach diskutiert wurde, dass es eher der Laborparameter ist. Ich würde gern die Kliniker fragen. Es ist so, dass der PSA-Wert hier unverblindet erhoben wurde, und die Bildgebung hat meines Erachtens später stattgefunden. Dennoch ist aber davon auszugehen, dass aufgrund der Erhöhung des PSA-Wertes ein Therapiestrategiewechsel stattgefunden hat. Jetzt ist meine Frage, ob man das in der Praxis tatsächlich auch so machen würde und ob man nicht eher davon ausgehen kann, dass die unverblindete Erhebung des PSA-Wertes hier gegebenenfalls die Ergebnisse beeinflusst hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke, Frau Ossevorth. – Wer möchte? – Herr Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich kann anfangen. – In der Praxis wird das so gemacht. Ich bin nicht ganz sicher, Frau Ossevorth, ob ich den Ansatz richtig verstanden habe. In der Praxis ist der PSA-Wert das, was regelmäßig kontrolliert wird, auch weil es für die Patienten der am wenigsten belastende Endpunkt ist. Ich meine, ich muss mit Ihnen nicht diskutieren, dass PET-CT vielleicht nicht in Ihrem Interesse ist, auch das PSMA-Scannen, was sicher sensitive Methoden wären, um frühzeitig Metastasen zu finden, auch im MRT. Insofern verlassen wir uns sehr auf den PSA-Wert. Von Ihnen ist ganz intensiv diskutiert worden, ob der PSA-Wert immer gut ist, nicht nur in der Früherkennung. Wir wissen aber, dass es zur Erkennung eines frühen Rezidives ein sehr sensibler Parameter ist, der unter anderem auch in den Leitlinien sehr intensiv diskutiert wird, zum Beispiel, was das lokale Rezidiv mit dem erneut kurativen Anspruch angeht. Auch da verlassen wir uns allein auf den unverblindeten PSA-Wert und sehen, dass ein frühes lokales Rezidiv, was zum Beispiel mit Strahlentherapie noch kurativ angegangen wird, ein korrekter Parameter ist. Deshalb sehe ich nicht, warum wir hier einen anderen Wert nehmen sollten. Für mich hätte sich diese Frage so nicht als kritisch gestellt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Wörmann. – Ergänzend Herr Grimm?

**Herr Prof. Dr. Grimm (DGU):** Ist okay.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Ossevorth, Frage beantwortet?

**Frau Ossevorth:** Ja, danke schön, Herr Professor Hecken. – Die Frage ist weitestgehend beantwortet. Ich habe mich nur gefragt, ob ein Therapiestrategiewechsel, also sprich, wenn man die Erhöhung des PSA-Wertes hat, ob das dann zur Folge hat, einen Therapiestrategiewechsel vorzunehmen, oder ob man erst einmal auf klinische Symptome wartet. Ich frage das vor dem Hintergrund: Es ist so, dass wir in beiden Armen einen relativ hohen Anteil an Therapieabbrüchen haben, aber der ist in dieser Studie sehr stark unterschiedlich. Das heißt, im Placeboarm haben mehr Patienten die Therapie abgebrochen.

Es sind unter anderem Abbruchraten, die damit zusammenhängen, dass aufgrund des Ermessens der Prüfärzte die Therapie abgebrochen wurde.

Wir haben diesbezüglich keinen signifikanten Unterschied. Ich habe mich einfach nur gefragt, um das zu verstehen, ob es gegebenenfalls damit zusammenhängen kann, dass die PSA-Werte bekannt waren. Das ist in der Studie nicht erhoben worden. Da lag eigentlich der Kern meiner Frage, zu erfahren: Wenn der reine PSA-Wert erhöht ist, ob man dann davon ausgehen kann, dass man Therapiestrategiewechsel vornimmt oder erst einmal noch weiter beobachtet. Das war eigentlich der Kern meiner Frage.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Vielleicht kann ich das beantworten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, Herr Wörmann. Bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Der PSA-Wert ist für die Patienten auch ein Element des mündigen Patienten-Seins. Sie können, glaube ich, in Deutschland keine Studie mehr machen, indem Sie den PSA-Wert verheimlichen. Das ist sicher auch der Grund, warum der PSA-Wert von jungen Menschen zum Teil schon von sich aus als Früherkennungsstrategie bezahlt wird. Jeder kennt den PSA-Wert. Das heißt, wenn wir in Deutschland einen Versuch machen würden, das zu verheimlichen, würden wir keinen Patienten für so eine Studie rekrutieren können; das geht nicht mehr. Ob das immer sinnvoll ist, kann man hinterfragen, aber praktisch läuft das so. Ich glaube, ich habe in einer früheren Anhörung schon einmal gesagt: Wenn der Patient durch den erhöhten PSA-Wert nicht beunruhigt ist, dann ist es zumindest die Ehefrau, weil sie wissen, dass eine PSA-Werterhöhung Rezidiv bedeutet, progrediente Erkrankung, nicht kontrollierte Erkrankung, und das ist dann häufig ein Druck vonseiten der Patienten, die Therapie zu ändern oder ein neues Medikament einzusetzen. Insofern ist das ganz nah an der Versorgung.

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

**Herr Prof. Dr. Grimm (DGU):** Letztlich ist es so, dass wir hier die Situation haben: Die Patienten haben eigentlich nur eine PSA-Krankheit, sagt Herr Wörmann, glaube ich, immer dazu. Die werden im Verlauf kontrolliert. Bisher haben wir uns die Frage stellen müssen: Wollen wir die PSA-Krankheit, also einen Laborwert, behandeln, um etwas Schlimmeres zu verhindern, oder nicht? Das hätten wir uns mit Nebenwirkungen erkaufte. Nun haben wir hier eine neue Substanzklasse, die relativ wenig Nebenwirkungen macht. Also hat man gesagt: Okay, wir setzen das ganz früh ein und schauen im Grunde genommen, was passiert, wenn wir das PSA-getriggert später machen. Das ist doch die Konstellation, die wir hier im Grunde genommen haben, und das hat doch in mehreren Endpunkten einschließlich der Gesamtmortalität Vorteile gezeigt. Wenn wir das stattdessen mit einer Chemotherapie gemacht hätten, wäre das vielleicht anders ausgegangen, weil das eine stärkere Belastung dargestellt hätte. Also, zu ihrer Frage, ob es eine Rolle spielt, dass das unverblindet ist: Das bildet, glaube ich, die Versorgungsrealität ganz gut ab.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Grimm. – Frau Ossevorth, hat das Ihre Frage beantwortet?

**Frau Ossevorth:** Ja, danke, Herr Professor Hecken, das hat die Frage sehr genau beantwortet. Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Dann habe ich jetzt Herrn Tran von Janssen-Cilag. Bitte schön, Herr Tran.

**Herr Tran (Janssen-Cilag):** Ich wollte einen kurzen Kommentar zu dem geben, was Professor Wörmann gerade gesagt hat. Ich kann zumindest für die SPARTAN-Studie mit Apalutamid bestätigen, dass im Rahmen dieser Studie der PSA-Wert tatsächlich verblindet wurde, um damit letztendlich eine mögliche Verzerrung, wie Frau Ossevorth das angedeutet hat, bestmöglich zu reduzieren. Das heißt, die Studie SPARTAN, die auch in Deutschland durchgeführt wurde, wurde bezüglich des PSA-Wertes tatsächlich verblindet durchgeführt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön für diese Ergänzung, Herr Tran. – Weitere Wortmeldungen? – Herr Ehrmann von der Patientenvertretung. Bitte schön, Herr Ehrmann.

**Herr Ehrmann:** Wir haben jetzt drei vergleichbare Medikamente der Androgenrezeptor-Antagonisten. Da stellt sich die Frage: Sind da Wechselwirkungen im Sinne von Kreuzresistenzen vorhanden, und heben sich die Effekte eventuell gegenseitig auf, weil das das gleiche Wirkprinzip ist? Ist damit zu rechnen, dass auch gegenüber Apalutamid oder Docetaxel diese Kreuzresistenzen fortbestehen? – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Ehrmann. Wer möchte dazu? – Herr Wörmann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich kann vielleicht die erste Frage beantworten. – Wir haben durchaus die Diskussion, Herr Ehrmann, ob eine sequentielle Therapie mit einem anderen Präparat aus der Substanzklasse wirklich noch wirksam ist. Das ist zurzeit eine offene Frage. Vielleicht muss ich Sie ganz kurz korrigieren. Es geht nicht um Docetaxel, das wäre Chemotherapie. Es geht um die drei Präparate hier, also Apalutamid, Enzalutamid oder Darolutamid. Es ist durchaus eine Frage, die aber bisher für uns nicht geklärt ist. Insofern fand ich die Frage vorhin wichtig, die wir immer wieder aufgeworfen haben: Schadet uns eine frühe Therapie mit einem Präparat, weil wir dann später nichts mehr in der Hand haben? Da wir aber zum Beispiel in der Zweitlinientherapie beispielsweise bei Enzalutamid nur noch eine Gesamtüberlebenszeitverlängerung von knapp vier Monaten, glaube ich, hatten, und hier einen deutlich höheren Gewinn an Gesamtüberlebenszeit haben, erscheint es mir im Moment sinnvoll, die Präparate frühzeitig einzusetzen, selbst wenn das Risiko besteht, dass sie später nicht mehr so effektiv sind. Aber beantworten können wir das erst, wenn die Sequenzstudie da ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Ergänzungen? – Herr Professor Grimm.

**Herr Prof. Dr. Grimm (DGU):** Ich habe schon gesagt, dass sich Darolutamid chemisch etwas von den beiden anderen Substanzen unterscheidet. Ob es da Kreuzresistenzen gibt, wissen wir nicht. Aber ich denke, es ist aufgrund des gleichen Zielmoleküls, nämlich des Androgenrezeptors, davon auszugehen, dass das so ist. Wir haben noch ein weiteres Präparat, das auf die Hormonachse zielt, das ist das Abiraterone. Mittlerweile wissen wir zumindest für das metastasierte kastrationsrefraktäre, dass es hier sinnvoll ist, einen Mode-of-Action-Wechsel vorzunehmen, also zwischen einem Präparat, das auf die Hormonachse zielt wie die drei, die wir hier diskutieren plus Zytiga und einer Chemotherapie zumindest zu wechseln, und es gibt molekularbiologische Untersuchungen, die darauf hindeuten, dass durch den Wechsel des Selektionsdrucks immer wieder auch Tumorzellen eine Rolle spielen können, die dann doch hormonabhängig sind. Das kann man, glaube ich, dazu sagen. Grundsätzlich halte ich es nicht für eine gute Idee, von einem Hormonpräparat auf ein anderes zu wechseln, aber in einer späteren

Therapielinie, nachdem sie einen anderen Selektionsdruck ausgeübt haben, mag das noch einmal sinnvoll sein. Darüber wissen wir im Moment einfach zu wenig darüber.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Grimm. – Herr Ehrmann, beantwortet das Ihre Frage? – Ja. Okay. Danke schön. – Weitere Wortmeldungen? – Herr Rasch vom vfa, bitte.

**Herr. Dr. Rasch (vfa):** Ich habe eine verfahrenstechnische Anmerkung: Wir haben bereits unsere Bedenken geäußert, dass die IQWiG-Bewertungen seit Mai ohne ausführliche Kommentierungen stattfinden, und auch bei dieser Bewertung hieß es, dass aufgrund der Arbeitsbedingungen in der Coronapandemie die Bewertung ohne Verwendung der vertraulichen Daten im Modul 5 erfolgt sei. Jetzt habe ich in der Anhörung Widersprüchliches dazu gehört, dass das IQWiG schon Zugriff auf Modul 5 gehabt hat. Ich möchte daher nur anmerken, dass es für unsere Verbandsmitglieder schon sehr wichtig wäre, zu wissen, wie die aktuelle Praxis ist. Hat das IQWiG Zugriff auf Modul 5 oder nicht bzw. wann eine Rückkehr zur vollständigen Kommentierung geplant wäre. – Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Rasch, für diese allgemeine Feststellung. – Frau Biester.

**Frau Biester:** Es sind zwei Punkte, die Sie ansprechen, Herr Rasch, einmal die Kommentierung. Dazu kann ich sagen: Alles, was wir machen und was wir nicht machen, begründen wir in unserem Bericht. Das heißt, sehr viel von dem, was irgendwie widersprüchlich sein kann oder so etwas, finden Sie in unserer Dossierbewertung, wenn Sie die anschauen. Instrumente, die wir nicht heranziehen, das alles finden Sie da. Das heißt, da fehlt nichts, was nicht in einem Kommentarteil drin wäre oder was wir dort drin hätten und jetzt nicht drin haben. Wenn der Hersteller in seiner Stellungnahme Daten liefert, schauen wir uns die natürlich an. Das ist etwas ganz anderes, ob wir jetzt Zugriff auf Modul 5 während der Bewertung haben oder ob wir uns die Dinge anschauen, die uns der pU liefert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Zu der Frage, wann wir wieder zum Regelbetrieb, also zur alten gewohnten Betrachtung zurückkommen, Herr Rasch, verweise ich auf die weitere Entwicklung der Pandemie und die damit einhergehenden Restriktionen, die allenthalben angemahnt sind, also kann ich im Augenblick nichts sagen. Wir sehen zwar hier beim Gemeinsamen Bundesausschuss, dass wir weitestgehend wieder zur Präsenz zurückgekehrt sind. Das IQWiG entscheidet das aber in eigener Zuständigkeit. Wir haben auf die teilweisen Imponderabilien hingewiesen. Ich glaube aber, dass die Dossierbewertungen des IQWiG gleichwohl auch in der Vergangenheit mit allen Limitationen den Anforderungen eines gesetzlichen Stellungnahmeverfahrens entsprochen haben und stelle das ausdrücklich auch zu Protokoll fest. Wir haben hier zwar sicherlich Abstriche gegenüber den gewohnten Umfängen, aber unterschreiten nicht die Grenze dessen, was für die Durchführung eines gesetzmäßigen Stellungnahmeverfahrens erforderlich ist. Ich sage das ausdrücklich, damit hier jetzt nicht irgendwelche Folgerungen gezogen werden, die am Ende des Tages möglicherweise zu Schwierigkeiten führen können. – Frau Biester noch einmal ergänzend.

**Frau Biester:** Danke, Herr Hecken, für Ihre Ergänzung. Das möchte ich auch unterstreichen. Ich möchte noch einmal auf das hinweisen, was ich vorhin gesagt habe, als ich die UE-Frage hatte. Es ist Aufgabe des Herstellers, die Daten im Modul 4 aufzubereiten, und das ist nicht nur seit Corona so, sondern das ist eine Anforderung der Modul 4-Vorlagen. Darauf möchte ich noch einmal explizit hinweisen. Das muss der pU machen, das hat er an dieser Stelle zum Beispiel nicht gemacht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer noch die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte der letzten 43 Minuten zusammenzufassen. Wer macht das? – Wieder Frau Dr. Gabriel?

**Frau Dr. Gabriel (Bayer Vital):** Ich höre gerade, Herr Dintsios hat nicht schnell genug das X drücken können, um sich zu Wort zu melden. Deshalb würde ich ihm gerne kurz das Wort erteilen wollen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, Herr Dintsios, bitte.

**Herr Dr. Dintsios (Bayer Vital):** Ich möchte gern kurz noch auf die Frage der Dokumentation der AEs im Rahmen unserer Stellungnahme eingehen. Wir sind davon ausgegangen, so, wie es das IQWiG in seinem Dossier und den entsprechenden Bewertungen unseres Dossiers beschrieben hat, dass wir die AEs dokumentiert haben. Wir haben Sie namentlich genannt und mit unserer Stellungnahme entsprechende Daten mitgeschickt. Wir haben das so interpretiert, dass dem IQWiG nicht klar war, welche enthalten sind, und deshalb haben wir direkt auf diese Primärquellen verwiesen, die wir mit eingereicht haben, weil die tabellarisch bereits aufgearbeitet sind – in der Annahme, dass das IQWiG das ablesen wird, welche genau gemeint sind, welche gelistet sind. Vielleicht ist das auch ein wenig dem geschuldet, dass in Coronazeiten die IQWiG-Bewertungen etwas kürzer ausfallen. Uns war nicht klar, welche Detaillierungskraft vom IQWiG angestrebt ist. Aber nichtsdestotrotz: In diesen Fällen sind alle Daten enthalten, sozusagen in jedmäßigen Detaillierungsgrad. Deshalb können wir diese Kritik, die wir jetzt hören, nicht nachvollziehen. Wir sind davon ausgegangen, dass es sehr umfangreich war, also noch umfangreicher als man das vielleicht ausarbeiten würde, weil es die Primärquellen sind. Wir sind uns auch bewusst, dass bei anderen Präparaten im selben Indikationsgebiet bei den AESIs nicht unbedingt anders vorgegangen wurde. Das wollte ich noch anmerken, weil es eine Überraschung für uns ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Dintsios. – Frau Biester, können Sie ein wenig präzisieren, was genau aus Ihrer Sicht fehlt? Dann könnte der pU gegebenenfalls noch bis zum Ende der Woche etwas nachliefern.

**Frau Biester:** Das kann ich gerne machen. – Es geht aus den Unterlagen nicht hervor, was MedDRA SMQs sind und welche präspezifiziert sind. Wir haben uns das das Modul 4 angeschaut. Schaut man in den veröffentlichten SAP und in die Unterlagen, die Sie nachgeliefert haben, hat man eine Reihe unterschiedlicher und sich teils überschneidender AESIs. Welche MedDRA SMQs sind, geht auch aus den von Ihnen nachgelieferten Unterlagen nicht hervor; das fehlt nach wie vor.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Dintsios, ist das angekommen?

**Herr Dr. Dintsios (Bayer Vital):** Ja, das ist angekommen und wir werden natürlich versuchen, das innerhalb des Zeitraums zu lösen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann würde ich jetzt, wie gesagt, dem pU noch einmal das Wort geben. – Herr Rasch, bitte.

**Herr. Dr. Rasch (vfa):** Ganz kurz: Ich wollte durch meine Replik nicht die Rechtssicherheit des Verfahrens infrage stellen. Mir war, wie gesagt, nicht klar: Hat das IQWiG Zugriff auf das Modul 5, ja oder nein? Das habe ich immer noch nicht verstanden. In Bezug auf die Kommentierung: Sicherlich bewertet das IQWiG viele wesentliche Sachen in der Nutzenbewertung, aber was zum Beispiel explizit fehlt, ist die Bewertung der ausgeschlossenen Endpunkte, insbesondere der Umgang mit den unerwünschten

Ereignissen. Das ist ein Punkt, den wir vermissen. Natürlich ist die IQWiG-Bewertung im Großen und Ganzen sicherlich nachvollziehbar.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Rasch. – Ich lege Wert darauf, dass wir fast als einziger Bereich hier trotz aller technischen Probleme unser Programm durchgezogen haben, und ich glaube, das haben wir auch ganz gut gemacht. Vor diesem Hintergrund muss man mit gewissen Unwägbarkeiten leben, aber wichtig ist mir – das haben Sie gerade unterstrichen –, dass man sich sicherlich hübschere und umfängliche Darstellungen wünschen würde, dass aber die fundamentalen Verfahrensanforderungen gewahrt sind. Das ist für mich ganz, ganz wichtig. – Jetzt habe ich noch einmal Frau Teupen und dann würden wir zur Zusammenfassung kommen. – Frau Teupen, Patientenvertretung.

**Frau Teupen:** Herzlichen Dank. – Wir hätten eine ganz kurze Frage zum PSA. Es geht um die Verdoppelungsrate. Können Sie noch kurz auf die Schnelle sagen, wie der mittlere PSA-Wert bei den eingeschlossenen Patienten war? Das ist nicht so ganz zu erkennen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Frau Dr. Schmall, bitte.

**Frau Dr. Schmall (Bayer Vital):** Diesmal hoffentlich ohne Tonschwierigkeiten. – Die Spanne der eingeschlossenen PSA-Verdoppelungszeiten ging von 0,7 bis elf Monate in der ARAMIS-Studie im Darolutamidarm.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Dr. Schmall. – Frau Teupen, okay?

**Frau Teupen:** War das die durchschnittliche Verdoppelungszeit oder der PSA-Wert gemessen zu Baseline, weil 0,7? Ich habe Sie jetzt falsch verstanden, Entschuldigung.

**Frau Dr. Schmall (Bayer Vital):** Das war die PSA-Verdoppelungszeit.

**Frau Teupen:** Bei Einschluss der durchschnittliche PSA-Wert.

**Frau Dr. Schmall (Bayer Vital):** Der lag bei Studieneinschluss bei 9 im Darolutamidarm zum Beispiel.

**Frau Teupen:** Danke, das war die Frage. Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – So, jetzt dritter Versuch, Frau Dr. Gabriel, bitte.

**Frau Dr. Gabriel (Bayer Vital):** Danke, dass wir diese Diskussion haben konnten. Ich würde das jetzt gern auf das Wesentliche, nämlich die Nutzenbewertung von Darolutamid, zurückführen. Wir hatten gute Diskussionen, denke ich, die die Wirksamkeit, auch das sehr gute Nebenwirkungsprofil bestätigt haben. Wir denken durchaus, dass hier eine Differenzierung vorliegt. Wir bedauern dieses Missverständnis wegen der AESIs, wir werden das nachverfolgen. Aber ich glaube, die gezeigten Daten bestätigen dieses gute Nebenwirkungsprofil durchaus, also auch schon auf Basis der gezeigten Daten. An dieser Stelle möchte ich noch einmal darauf hinweisen, dass auch Evidenz gezeigt werden konnte, die für den Erhalt der Lebensqualität mit signifikantem Vorteil in einzelnen Aspekten spricht. Das heißt, bei diesem extrem robusten Überlebensvorteil in Kombination mit den Morbiditätspunkten und dem Erhalt oder zum Teil sogar den besseren Werten in der Lebensqualität sehen wir nach wie vor einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen. – Danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank für diese Zusammenfassung, herzlichen Dank, dass sie uns Rede und Antwort gestanden haben, auch an die beiden Kliniker. AESIs bekommen

wir noch, damit Frau Biester sich die anschauen kann. Damit können wir diese Anhörung beenden. Einen Teil der Teilnehmer sehen wir gleich wieder, dem Rest einen schönen Tag. Danke.

Schluss der Anhörung: 10:50 Uhr