

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V

hier: Wirkstoff Enzalutamid D-541

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 21. September 2020
von 10:01 Uhr bis 11:02 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Maechler
Herr Dr. Hatz
Herr Dr. Brauner
Herr Giersdorf

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

Herr Dr. Dintsios
Frau Dr. Schmall

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

Herr Dr. Simang
Frau Dr. Dach

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Pfizer GmbH:**

Frau Runkel
Herr Löffler

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

Frau Schulat
Frau Kerßenboom

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

Herr Prof. Dr. Ludwig
Herr Dr. Spehn

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Deutsche Gesellschaft für Urologie:**

Herr Prof. Dr. Grimm
Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 10:01 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Ich begrüße Sie ganz herzlich. Heute machen wir Anhörungen. Wir beginnen mit Enzalutamid, Ablauf der Befristung, erneute Nutzenbewertung. Basis des heutigen Termins und des Stellungnahmeverfahrens ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 12. August 2020, die Sie kennen, zu der Stellungnahmen abgegeben haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer, Astellas Pharma, die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und die Deutsche Gesellschaft für Urologie, MSD Sharp & Dohme, Janssen-Cilag, Pfizer Pharma GmbH, Bayer Vital GmbH und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst wieder die Pflicht erfüllen und die Anwesenheit kontrollieren. Wir zeichnen das auf und führen ein Wortprotokoll. Es müssten da sein für Astellas Pharma, also für den pharmazeutischen Unternehmer zum einen Frau Maechler, Herr Dr. Hatz, Herr Dr. Brauner und Herr Giersdorf, für die AkdÄ Herr Professor Ludwig und Herr Dr. Spehn, für die DGHO und für die Deutsche Gesellschaft für Urologie zum einen Herr Professor Wörmann und Herr Professor Dr. Grimm, für Bayer Vital Herr Dintsios und Frau Dr. Schmall, für MSD Herr Dr. Simang und Frau Dr. Dach, für Pfizer Frau Runkel und Herr Löffler, für Janssen-Cilag Frau Schulat und Frau Kerßenboom und für den vfa Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Werner. – Dann haben wir Sie alle. Ist noch jemand zugeschaltet, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist nicht der Fall.

Dann würde ich jetzt dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, einführend die wichtigsten Punkte zur Dossierbewertung des IQWiG darzulegen, und dann würden wir in die übliche Frage-und-Antwort-Runde einsteigen. Wer macht das für Astellas? – Frau Maechler, bitte.

Frau Maechler (Astellas): Sehr geehrter Herr Vorsitzender Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Bevor wir zum eigentlichen Thema kommen, würde ich gern die Gelegenheit nutzen, das Team und mich vorzustellen. Mit mir gemeinsam anwesend sind Herr Ole Giersdorf und Herr Dr. Maximilian Hatz, beide aus der Abteilung Market Access sowie Herr Dr. Reinhard Brauner, wie ich aus dem Bereich der Medizin. Mein Name ist Gudrun Maechler; ich bin Medical Director bei Astellas Pharma.

Wir freuen uns, dass wir heute mit Ihnen offene Fragen zum Wirkstoff Enzalutamid im Rahmen der erneuten Nutzenbewertung bei dem Anwendungsgebiet des nicht metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms bei Hochrisikopatienten, kurz nmCRPC, diskutieren können. Wie bereits erwähnt, ist Enzalutamid dem G-BA bereits bekannt, die Substanz wurde im Jahr 2013 in Deutschland eingeführt und hat darauf folgend mehrere Indikationserweiterungen erhalten. Während Enzalutamid in den ersten zwei Indikationen vom G-BA in allen Patientenpopulationen einen beträchtlichen Zusatznutzen zugesprochen wurde, hat der G-BA in der im Jahr 2019 erfolgten Erstbewertung des nmCRPC einen Zusatznutzen als nicht belegt angesehen. Da jedoch die Daten zum Gesamtüberleben zum Zeitpunkt der Erstbewertung noch unreif waren, hat der G-BA den Beschluss befristet.

Heute freuen wir uns, die erneute Nutzenbewertung des nmCRPC unter Vorlage reifer OS-Daten diskutieren zu können. Der dritte Datenschnitt der Zulassungsstudie PROSPER hat ein medianes Überleben von Enzalutamid in Kombination mit ADT von 67 Monaten gezeigt, verglichen mit 56 Monaten unter ADT alleine. Damit verlängert Enzalutamid im nmCRPC das mediane Überleben um circa elf Monate, also um fast ein Jahr. Ein Blick auf das gezeigte Hazard Ratio und das dazugehörige Konfidenzintervall bestätigt diesen starken Effekt. Dabei sei erwähnt, dass diese Effektstärke in der Methodik des IQWiG sogar am besseren Ende des definierten Bereiches eines beträchtlichen Vorteils

einzuordnen ist. Der Endpunkt des Gesamtüberlebens ist in der Regel der am wenigsten verzerrte Endpunkt, insbesondere in einer randomisierten kontrollierten Studie wie der PROSPER-Studie.

Das IQWiG ist jedoch der Ansicht, dass in der PROSPER-Studie für das Gesamtüberleben ein hohes Verzerrungspotenzial vorliegen würde, da Unklarheit bestünde, ob die Patienten Enzalutamid in der Cross-over-Population zulassungskonform erhalten haben. Das IQWiG stuft in der Folge die Aussagesicherheit des Zusatznutzens auf Anhaltspunkt herab. Astellas hat hierzu eine andere Meinung. Wir haben in der schriftlichen Stellungnahme Analysen vorgelegt, die zeigen, dass 83 von 87 Patienten mit einem Cross over und damit über 95 Prozent Enzalutamid eindeutig zulassungskonform erhalten haben. Daher möchten wir an dieser Stelle unsere Forderung erneut wiederholen: Die Aussagesicherheit des Vorteils im Gesamtüberleben mit einem Hinweis zu bewerten.

Des Weiteren möchte ich auf die Bewertung der Endpunktkategorie Sicherheit eingehen. Das IQWiG leitet in der Endpunktkategorie Sicherheit keinen Zusatznutzen ab. Astellas fordert, an dieser Stelle alle statistisch signifikanten Vor- und Nachteile zu betrachten. Des Weiteren hebt Astellas hervor, dass es bei dieser Betrachtung ausschließlich Vorteile zugunsten von Enzalutamid in den schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen gibt, konkret: einen beträchtlichen Vorteil in der Erkrankung der Nieren- und Harnwege. Dieser Vorteil ist für Patienten von erheblicher Relevanz. Auf der Basis dieser Vorteile leitet Astellas auch für die Bewertung der Sicherheit einen beträchtlichen Zusatznutzen ab.

Zusammenfassend ist zu sagen: Enzalutamid verlängert im Anwendungsgebiet des nmCRPC nicht nur eindrucksvoll das metastasenfreie Überleben – das war bereits zur Erstbewertung bekannt –, sondern verlängert auch ganz deutlich das Gesamtüberleben in dieser Hochrisikopatientengruppe. Zusätzlich ergeben sich relevante Vorteile in der Sicherheit von Enzalutamid. Dies bestätigt die Erfahrung aus der klinischen Praxis. Enzalutamid ist eine lang erprobte und etablierte Substanz, die aus dem Therapiealltag des Prostatakarzinoms nicht mehr wegzudenken ist.

Insgesamt schätzen wir nun den Zusatznutzen im Sinne des IQWiG bei dieser Neubewertung mit „beträchtlich“ ein. Uns ist jedoch auch wichtig, darauf hinzuweisen, dass ein Hinweis vorliegt.

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

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Maechler, für diese Einführung. – Ich hätte die erste Frage an Herrn Grimm und an Herrn Wörmann. Die AkdÄ hat in ihrer schriftlichen Stellungnahme auf die zwischen den Studienarmen doch deutlich unterschiedliche Inzidenz von unerwünschten Ereignissen mit Todesfolge, insbesondere aufgrund kardiovaskulärer Ereignisse hingewiesen. Mich würde interessieren, wie Sie diesbezüglich das Nebenwirkungsprofil von Enzalutamid einschätzen, insbesondere im Vergleich zu den anderen in diesem Bereich eingesetzten Wirkstoffen. Dann würde mich interessieren, wie Sie die Auswirkungen des Cross overs von circa 19 Prozent der Patienten aus dem Kontrollarm der Studie zum neuen Datenschnitt vom Oktober 2019 auf die Aussagesicherheit des Ergebnisses zum Gesamtüberleben werten. Da haben wir immer die altbekannten Diskussionen, wie eine so relativ hohe Cross-over-Rate zu bewerten ist. Aber zunächst, glaube ich, ist die erste Frage noch wichtiger: Nebenwirkungsprofil, insbesondere kardiovaskuläre Ereignisse mit Todesfolge an Herrn Grimm und an Herrn Wörmann. – Herr Wörmann hat sich gemeldet. Bitte schön, Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann vielleicht mit unserer Stellungnahme anfangen, die wir im ersten Verfahren geschrieben haben. Wir hatten damals die Diskussion, dass wir sehr beunruhigt oder auch unzufrieden waren, dass ein neuer Endpunkt für diese Art von Verfahren kreiert worden war. Wir hatten vorher immer über Gesamtüberleben, krankheitsfreies Überleben, progressionsfreies

Überlegen diskutiert, dann gab es den neuen Endpunkt des metastasenfrien Überlebens. Wir hatten ein wenig die Sorge, dass hier mit Worten ein neuer Endpunkt kreiert wird, der eigentlich kein neuer Endpunkt ist. Der Hintergrund war, dass diese Patienten alle einen Progress des PSA haben. Das heißt, wir wissen, dass die Patienten im nicht mehr kurativen Setting sind und haben damals formuliert, dass das metastasenfrie Überleben eine Sonderform des progressionsfreien Überlebens ist. Das wurde signifikant verlängert. Dann gab es diese Kurven, die stufenförmig abgehen, immer abhängig von den Untersuchungszeitpunkten. Das heißt aber auch, dass eigentlich PSA-Anstieg oder metastasenfries Überleben nur heißt, dass zu dem Zeitpunkt, an dem man schaut, bildgebend noch keinen Metastasen nachweisbar waren. Dann haben wir damals formuliert, dass eben – in Anführungsstrichen – „nur“ das metastasenfrie überleben verlängert war, dass es eine individuelle Abschätzung sein muss, ob man die Patienten mit diesem Vorteil einer Dauertherapie mit Enzalutamid aussetzt. Da hatten wir darauf hingewiesen, dass wir Überlebenszeitdaten brauchen.

Jetzt haben wir ein wenig den Vorteil, dass wir zum einen viel längere Daten, dass wir einen Überlebensvorteil haben, der signifikant ist und der ziemlich genau in dem Rahmen liegt, in dem die beiden anderen Präparate, die inzwischen zugelassen wurden, nämlich Apalutamid und Darolutamid, liegen, jeweils im Bereich einer Verbesserung des Hazard Ratios von etwa 25 bis 30 Prozent. Da sind die Todesfälle mit eingerechnet. Die Diskussion, die jetzt aufkommt, ist: Ja, ich glaube, es gibt ein besonderes Nebenwirkungsspektrum dieser Präparate. Die liegen im Kreislaufbereich, im Bereich der Durchblutungsstörungen, im Bereich der Hypertonie, und zum Beispiel war auch die Sturzneigung bei Patienten mit Enzalutamid deutlich häufiger.

Dabei scheint es sich um einen Substanzklasseneffekt zu handeln, der allerdings – und das sieht jetzt nach Daten mit einer langen Beobachtung so aus – bei Enzalutamid bei entsprechend langer Expositionszeit deutlicher zum Tragen kommt. Die Behandlungszeit bei Enzalutamid ist deutlich länger als im Kontrollarm. Da es keinen direkten Head-to-Head-Vergleich der Substanzen gibt und Enzalutamid die längste Nachbeobachtungszeit hat, würde ich mich zurzeit nicht aus dem Fenster lehnen und sagen: Das ist ein Enzalutamid-spezifisches Problem. Ich neige eher dazu, zum jetzigen Zeitpunkt zu denken, dass es sich um einen Substanzklasseneffekt handelt, und würde nicht sagen, dass es uns die jetzigen Daten erlauben, zu sagen: Das eine Präparat ist deutlich schlechter oder deutlich besser als die anderen verträglich. Das wäre meine Einlassung. Jetzt weiß ich erfahrungsgemäß, dass Herr Grimm noch vervollständigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Grimm.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Ich glaube, das ist nicht substanzklassenspezifisch, sondern wir sehen insgesamt bei der antiandrogenen Therapie, egal in welcher Form, dass das zu kardiovaskulären Nebenwirkungen führen kann. Das sehen wir auch bei der einfachen Androgendeprivation, wenn wir damit zum Beispiel kardial vorbelastete Patienten in verschiedenen anderen Settings behandeln. Ich glaube, das hat nichts mit der Substanzklasse zu tun. Das ist einfach inhärent in der Androgendeprivation, die hier, wenn Sie so wollen, auf die Spitze getrieben wird. Ich glaube auch nicht, dass das ein Enzalutamid-Effekt ist. Einen Head-to-Head-Vergleich haben wir letztlich nicht. Ich denke aber, wie gesagt, das liegt an der Art der Therapie und nicht an der Substanz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Grimm. – Cross over, nehmen wir zur Kenntnis, ist so.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Cross over nehmen wir zur Kenntnis: Die Frage ist, das haben wir schon bei der letzten Anhörung diskutiert, wie weit sich das auf das Gesamtüberleben auswirkt. Dazu haben wir uns in unserer Stellungnahme geäußert, dass das den Effekt auf das Gesamtüberleben eher schlechter dastehen lässt, annehmbar jedenfalls, und dass wir nicht davon ausgehen, dass es einen Effekt in die andere Richtung haben würde.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht kann ich noch ergänzen, ich habe das vorhin nicht erwähnt. 19 Prozent ist verglichen mit anderen Zahlen keine sehr hohe Zahl. Bei dem Nierenzellkarzinom lagen wir regelhaft bei den Iniblen zwischen 50 und 70 Prozent, und das war aber höher, was Cross over angeht. Es wäre aber trotzdem wünschenswert gewesen, dass man versucht hätte, mit den vorhandenen Methoden – es gibt mindestens drei, die man einsetzen kann, um Cross over zu korrigieren – zu schauen, ob sich dieser Effekt wirklich auswirkt. Diese ausführliche Analyse habe ich im Dossier nicht gefunden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Dann schaue ich in die Runde: Wer hat Fragen? – Herr Vervölgyi, IQWiG, bitte.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe eine Frage oder Anmerkung zu dem Treatment-Switching, die an den Hersteller geht. Ich glaube, dass da ein Missverständnis vorliegt. Sie hatten gesagt – das haben Sie in Ihrer Stellungnahme auch so geschrieben –, dass von den 87 Patienten, die auf Enzalutamid nach Entbindung gewechselt sind, 84 Patienten zulassungskonform behandelt worden sind. Ich glaube, es geht nicht darum, ob die Patienten zulassungskonform behandelt worden sind, sondern ob es ein Treatment-Switching gab, das sich verzerrend auf den Effekt auswirkt. Für einen Teil der Patienten, die nach Progression gewechselt sind, stellt Enzalutamid gegebenenfalls eine valide und zugelassene Nachfolgetherapie dar. Das ist für vier der 87 Patienten tatsächlich der Fall, für die anderen, und zwar für 79 Patienten, ist es so, dass die vor Progression gewechselt sind. Das ist gerade die Indikation, die es hier zu bewerten gilt. Für die ist es natürlich problematisch, dass sie gewechselt sind. Das heißt, von den 87 Patienten sind 79 tatsächlich vor Progression gewechselt, und weitere vier sind zwar nach Progression gewechselt, haben aber die Zulassungsvoraussetzungen für Enzalutamid nicht erfüllt. Das heißt, wenn man sagen will, wie groß der Anteil der Patienten ist, die einen verzerrenden Einfluss durch ihr Treatment-Switching haben, sind es tatsächlich die 83 Patienten und nicht genau andersherum, wie Sie es gesagt haben.

Was die Richtung der Verzerrung angeht, muss man sagen, dass es letztlich unklar ist, wo das hingeht. Ich glaube – und das hat Herr Wörmann gerade gesagt –, dass wir uns alle wohler fühlen würden, wenn es eine Auswertung gegeben hätte, in der es kein Treatment-Switching gegeben hätte; dann hätte man es einfach gewusst. Jetzt sind wir in der Situation, in der wir sind, und deshalb haben wir da einen Anhaltspunkt für diesen Endpunkt abgeleitet.

Ein zweiter Punkt, den ich gern noch ansprechen möchte, kam auch aus Ihrem Eingangsstatement, und zwar ging es um die Sicherheit. Sie haben gesagt, dass wir da keinen Vorteil abgeleitet haben. Die Frage in der Situation ist: Wir haben Enzalutamid plus ADT im Vergleich zu Placebo plus ADT. Das heißt, der Unterschied zwischen beiden Gruppen ist das Enzalutamid. Was wir mit diesem Endpunkt zur Sicherheit und den unerwünschten Ereignissen sagen wollen, sind Aussagen zu Nebenwirkungen zu machen. Die Frage ist: Wie wahrscheinlich ist es, dass es in einer solchen Situation, in der ich eigentlich eine Add-on-Situation habe, Vorteile in den Nebenwirkungen gibt? Das war der Punkt, weshalb wir gesagt haben, die unerwünschten Ereignisse, die aus den Harnwegserkrankungen kommen, sind fraglich, ob das Nebenwirkungen sind oder ob es nicht eher auf die Progression der Grunderkrankung zurückzuführen ist. – Das wäre es erst einmal von mir.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Vervölgyi. – pU, wer möchte dazu? – Herr Hatz.

Herr Dr. Hatz (Astellas): Vielen Dank, Herr Vorsitzender. – Herzlichen Dank, Herr Vervölgyi, für diese Ausführungen. Das waren einige Punkte, die ich mir jetzt notiert hatte, einmal zum Thema Treatment-Switch bzw. dem Thema Cross over und dann auch zu den Nebenwirkungen. Vielleicht fangen wir mit dem Thema Cross over an.

Es ist natürlich eine wichtige Debatte. Ich muss ehrlich gestehen, wir haben uns am Anfang ein wenig gewundert, wie das Thema vom IQWiG in der Nutzenbewertung dargestellt wurde. Es war nämlich die Rede davon, dass es möglicherweise einen größeren Anteil an Patienten gibt, die Enzalutamid nicht zulassungskonform erhalten haben; deshalb sind wir so in der Stellungnahme darauf eingegangen. Sie haben eben ausgeführt, dass das etwas anders zu verstehen sei. Vielleicht noch einmal ganz kurz: Der Treatment-Switch oder Behandlungswechsel wurde ermöglicht, nachdem der primäre Endpunkt erreicht wurde. Man hat festgestellt, dass Enzalutamid offensichtlich Vorteile bietet und wollte diese Vorteile den Patienten nicht vorenthalten. Dementsprechend konnten auch die Patienten, die vorher Placebo bekommen haben, die Behandlung wechseln und mit Enzalutamid weiter therapiert werden.

Dann war es so – das haben wir in der Stellungnahme, glaube ich, sehr ausführlich dargelegt –, dass es acht Patienten gab, die einen Progress erfahren hatten. Bei diesen acht ist es so: Es gab vier Patienten, die asymptomatisch und mildsymptomatisch waren. Es gab aber vier Patienten, bei denen man nicht eindeutig sagen konnte, ob sie asymptomatisch oder mildsymptomatisch waren. Es gibt aber eine Sache, auf die ich gerne hinweisen möchte, nämlich: Wie wurde das Ganze erhoben? Das Ganze wird mit dem BPI Short Form erhoben, und zwar der Frage 3. Da ist tatsächlich die Einstufung relevant. Wenn also ein Patient einen Wert von unter 4 Punkten erreicht, gilt er als asymptomatisch oder mildsymptomatisch.

In der Studie wurde es aber so erhoben, dass in der gesamten Zeit, in der die Patienten mit dem BPI untersucht wurden, der höchste Wert herangezogen wurde, um diesen Zustand zu determinieren. Es kann also durchaus sein, dass diese vier Patienten einmal diesen Wert überschritten haben, aber bei den anderen Zeitpunkten tatsächlich darunter lagen. Von daher ist es uns wichtig, noch einmal zu betonen, dass man nicht eindeutig sagen kann, dass diese Patienten mildsymptomatisch oder asymptomatisch waren. Bei den anderen 83 Patienten ist aber auf jeden Fall klar, dass diese zulassungskonform behandelt wurden; denn einmal hat Enzalutamid die Zulassung im mCRPC, und Patienten, die keinen Progress erreicht hatten, waren noch im nmCRPC, und damit wurden sie auch innerhalb der Zulassung behandelt. – Das ist Punkt 1.

Ich glaube, das zweite Thema, nämlich der Cross over und ob der Cross over einen verzerrenden Effekt auf das OS haben kann: Es gibt zwei Aspekte, die wir hier noch mal darstellen möchte, und ich glaube, das sind die zwei Fragen, die man immer beantworten muss. Frage 1 ist: Ist das Ausmaß einer möglichen Verzerrung durch den Cross over größer, mittel oder eher gering? Ich glaube, wir haben sehr klar dargestellt, dass sie unserer Meinung eher gering ist. Es gibt auch Simulationsstudien, es gibt andere Erfahrungen, bei denen ein sehr viel höherer Anteil an Patienten die Behandlung gewechselt hat. Mit 18,6 Prozent ist es doch eher ein geringerer Anteil. Auch da möchten wir noch einmal darauf hinweisen, dass dieser Behandlungswechsel durchaus eine Situation sein kann, die so in der Behandlungsrealität vorkommt. Man muss wissen, dass es neue Erkenntnisse zu Enzalutamid gibt. Man hat festgestellt, die Substanz ist offensichtlich wirksam. Natürlich kann es sein, dass Patienten von einer ADT-Monotherapie auf eine wirksamere Therapie mit Enzalutamid umgestellt werden, und von daher repräsentiert dieser Cross over durchaus die Behandlungsrealität. – Das ist Punkt 2.

Punkt 3 bezieht sich auf die Frage nach der Richtung einer möglichen Verzerrung. Wir haben es in der Stellungnahme sehr ausführlich dargestellt. Ich möchte nicht noch einmal auf jeden einzelnen Punkt eingehen. Aber eine Sache ist mir wichtig – Herr Professor Wörmann hat das auch erwähnt –: Es ist richtig, es gibt verschiedene Modelle, mithilfe derer man diesen Effekt untersuchen und versuchen kann, den wahren Effekt zu quantifizieren. Es ist nicht immer eindeutig, welches der Modelle tatsächlich das Beste ist. Deshalb rechnet man üblicherweise verschiedene Modelle.

Wir haben uns hier für das RPSFTM-Modell entschieden; und zwar haben wir einen ganz bestimmten Grund. Diesem Modell liegt eine Annahme zugrunde, genannt der Common-Treatment-Effekt, wie Sie sicherlich wissen, und wir sind der Meinung, dass dieser Common-Treatment-Effekt erfüllt ist. Da dieser Common-Treatment-Effekt erfüllt ist, ist das RPSFTM-Modell das überlegene Modell. Von daher haben wir dieses dargestellt und sind der Meinung, dass es auf dieser Grundlage plus die anderen Argumenten, die wir genannt haben, eigentlich nur so sein kann, dass die Verzerrung zuungunsten von Enzalutamid erfolgt ist.

Das war eine relativ lange Ausführung. Vielleicht noch kurz zum Thema Safety: Ja, es ist richtig, dieser Vergleich zwischen Enzalutamid und der Vergleichstherapie erfolgte gegenüber Placebo; ADT war die gegebene Hintergrundtherapie in beiden Armen. Die Vorteile, die wir gesehen haben – das haben wir in unserer Stellungnahme im Eingangsstatement betont –, haben wir vor allen Dingen bei schweren unerwünschten Ereignissen gesehen, nämlich der Nieren- und Harnwege. Es kann durchaus sein, dass das auch mit der Grunderkrankung zusammenhängt. Das wollen wir gar nicht in Abrede stellen. Sie haben gesehen, wir haben in der Stellungnahme auch zusätzliche Informationen hierzu übermittelt. Wir sind jedoch der Meinung, dass diese Nebenwirkungen an sich, dieser wirklich starke Vorteil, den wir bei den SUE gesehen haben, ins Gewicht fallen sollte und auch, dass dieser einen beträchtlichen Zusatznutzen für sich genommen rechtfertigt. Von daher möchte ich noch einmal darauf hinweisen: Nimmt man das alles zusammen, das Thema Treatment-Switching/Behandlungswechsel, das Thema Safety, so sehen wir sehr klar einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Enzalutamid.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Hatz. – Zum Thema Nebenwirkungen vielleicht noch einmal die AkdÄ. Sie hatten sich in Ihrer Stellungnahme sehr ausführlich mit dem Nebenwirkungsprofil auseinandergesetzt und nicht nur auf die typischen kardiovaskulären Ereignisse hingewiesen, sondern auch auf die psychiatrischen und neurologischen Nebenwirkungen. Wer macht das? – Herr Professor Ludwig, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Vielen Dank, Herr Hecken. – Zunächst will ich betonen, dass wir ähnlich wie das IQWiG einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Enzalutamid in dieser Indikation sehen. Ich muss sagen, ganz befriedigt haben mich die Antworten zu der deutlichen Zunahme an Todesfällen trotz Ausschluss von Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen nicht. In der zweiten Publikation der PROSPER-Studie wird das dadurch erklärt, dass sich die Behandlungsdauer deutlich unterschieden hat; allerdings 48 Todesfälle mehr aufgrund einer Behandlungszeit von 19,7 Monaten. Selbst wenn man das zugrunde legt, was Herr Grimm sicherlich richtigerweise gesagt hat, dass die Androgendeprivations-Therapie oder überhaupt die Therapie des Prostatakarzinoms für den kardiovaskulären Bereich nicht sehr positiv ist, ist das für uns keine ausreichende Erklärung. Das war ein Kritikpunkt, den wir hatten.

Der andere Kritikpunkt bezog sich ein wenig auf die Operationalisierung der Nebenwirkungen. Ich denke, es ist ziemlich problematisch, sich letztlich die Zeit bis zum Auftreten des Ereignisses anzuschauen und die Todesfälle nicht als Nebenwirkungen entsprechend zu bewerten. Wir haben einen

weiteren Punkt, den Herr Spehn gleich ausführen wird, nämlich die Frage der Folgetherapien, die bisher noch nicht angeklungen ist. Ich würde gerne diesbezüglich an Herrn Spehn weitergeben, dass er sich dazu äußert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ludwig. – Herr Dr. Spehn, bitte.

Herr Prof. Dr. Spehn (AkdÄ): Zu der Frage Anhalt oder Hinweis haben wir noch die Folgetherapien einzubringen; dazu komme ich gleich. Es ist uns aber noch eine weitere Sache aufgefallen. Die Studienergebnisse sind nicht komplett auf die Versorgungsrealität übertragbar. Wir haben ein doch besonders ausgesuchtes Patientenkollektiv. Die Patienten waren zu 81 Prozent im ECOG 0, also komplett asymptomatisch und in sehr gutem Allgemeinzustand, und zu 19 Prozent im ECOG 1 mit geringen Einschränkungen. Das ist nicht die Versorgungsrealität zum Prostatakarzinom in der allgemeinen Versorgung. Also: Selektion von Patienten mit guten Risiken, das zweite dann Ausschluss von Patienten mit relevanter kardiovaskulärer Erkrankung. Die sind in dem Alter der Prostatakarzinompatienten deutlich höher.

Eine zweite Sache, die die Aussagewahrscheinlichkeit für einem beträchtlichen Zusatznutzen, den wir wegen des Überlebensvorteils auch sehen – – Eine Einschränkung der Übertragbarkeit ist auch durch die sehr breit definierten Einschlusskriterien gegeben. Da genügt es, PSA über 2 aufzuweisen und eine Verdoppelungszeit unter zehn Monaten. Das ist recht breit aufgestellt. Wenn man sieht, welche Kriterien für Hochrisiko die STAMPEDE-Studie hat: Da wird über 4 PSA als Ausgangswert unter sechs Monaten gefordert.

In der PROSPER-Studie wurden dann aber vor allen Dingen Patienten mit deutlich kürzerer Verdoppelungszeit und auch mit höherem PSA untersucht. Aber das Gesamtkollektiv sollte auch Patienten mit geringem Risiko aufweisen. Wenn man in der Subgruppenanalyse schaut, sieht man für Patienten unter sechs Monaten eine Hazard Ratio im Überleben von 0,69 und bei Patienten mit über sechs Monaten PSA-Verdoppelungszeit 0,90, also eigentlich keine signifikante Wirksamkeit, also gewisse Einschränkungen der Übertragbarkeit auf die Versorgungsrealität.

Das Zweite war etwas schwieriger für uns zu klären, die Folgetherapien. Wenn ein Patient metastasiert ist, besteht in aller Regel die Indikation zu einer systemischen Therapie zusätzlich zur Androgendeprivation mit einer der belegt lebensverlängernden Option. Das sind Docetaxel, gegebenenfalls gefolgt von Cabazitaxel, Enzalutamid, Abirateron und mittlerweile auch Apalutamid. Wenn man Patienten mit Metastasierung hat – das ist dann der Endpunkt der Studie –, ist es essenziell, dass die Kontrollgruppenpatienten zeitnah eine dieser lebensverlängernden Therapien bekommen. Ob das erfüllt wurde, geht aus den Unterlagen nicht eindeutig hervor.

Einmal hat es 14,7 Monate gedauert median bis zur Metastasierung in der Kontrollgruppe, hat aber 19 Monate bis zur Einleitung einer Folgetherapie gedauert. Das ist etwas lang, nicht grob lang, aber es ist etwas verlängert. Normalerweise sollte das eigentlich etwas schneller geschehen. Dann aber die Folgetherapien: Es steht im Modul 4, dass 66 Prozent in der Kontrollgruppe eine Folgetherapie erhielten. Darunter waren aber nur 13,5 Prozent mit Docetaxel und 23 Prozent mit Abirateron. Man kann 19 Prozent dazurechnen, die über das Cross over Enzalutamid bekommen haben. In der Wirkung ist das auch eine der lebensverlängernden Therapien bei Metastasierung. Wenn man dies zusammenrechnen würde, hätten 57 Prozent der Patienten eine lebensverlängernde systemische Therapie erhalten. Weil möglicherweise welche darunter sind, die Docetaxel und Abirateron bekommen haben, kann das eher weniger als das sein. Das ist aus unserer Sicht eine zu niedrige Quote an Folgetherapien.

Wir waren dadurch etwas verwirrt, dass im IQWiG-Dossier andere Zahlen stehen, ebenfalls dritter Datenschnitt. Da wird für Docetaxel 30,8 Prozent angegeben, nicht 13,5 und für Abirateron 38 Prozent statt 23, das heißt, eine viel höhere Rate. Was davon richtig ist, können wir nicht sagen, weil es der dritte Datenschnitt sein soll. Unsere Frage an den pharmazeutischen Unternehmer wäre, wie viel Prozent der Kontrollgruppenpatienten zeitnah eine oder mehrere im Verlauf dieser Folgetherapien erhalten haben. Das finden wir nicht. Um bewerten zu können, ob die Therapie im Kontrollarm wirklich adäquat entsprechend der Leitlinien erfolgt ist, wären diese Zahlen eigentlich wesentlich.

Zusammengefasst: Wegen der eingeschränkten Übertragbarkeit auf die Versorgungsrealität und auch wegen der für uns nicht sicher verstehbaren Zahlen zu den Folgetherapien – möglicherweise sind die bei einem zu kleinen Teil erfolgt – wären zumindest die Daten nachzureichen. Wir sehen bei dieser unsicheren Lage ebenfalls wie das IQWiG nur einen Anhalt für einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Spehn. – Vielleicht als Erstes der pharmazeutische Unternehmer, Herr Giersdorf, zu den Folgetherapien, dann vielleicht auch Herr Völgyi, weil die unterschiedlichen Zahlenangaben in der Dossierbewertung des IQWiG und des pharmazeutischen Unternehmers angesprochen wurden. – Herr Giersdorf, bitte schön.

Herr Giersdorf (Astellas): Vielen Dank, Herr Vorsitzender. – Ich denke, wo vielleicht die Verwirrung herkommen könnte: Es gibt verschiedene Tabellen, die zum Beispiel dem Studienbericht entnommen werden können. Einmal müssen wir die Darstellung der ersten Folgetherapie und die Darstellung jeglicher Folgetherapien unterscheiden. Dann gibt es noch eine Darstellung von Folgetherapien nach Baseline, die teilweise schon vorher initiiert wurden. Wenn wir über die maßgebliche Tabelle jegliche Folgetherapien reden, die nach Abbruch der randomisierten Intervention gegeben wurden, dann ist es korrekt, dass circa zwei Drittel der Patienten im Vergleichsarm eine solche Folgetherapie erhalten haben und dass ein großer Anteil davon Docetaxel oder Abirateron oder Enzalutamid erhalten hat. Wenn wir noch die 18,6 Prozent der Patienten mit Cross over dazuzählen, kann man letztendlich sagen, dass ungefähr 84 Prozent der Patienten im Vergleichsarm im Laufe der Studie eine wirksame Folgetherapie erhalten haben und dass es verschiedene Gründe gibt, individuelle Situationen, bei denen denkbar ist, dass nicht immer eine Folgetherapie unbedingt indiziert ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Giersdorf. – Nachfrage Herr Spehn, dann Herr Jantschak. – Herr Dr. Spehn, bitte.

Herr Prof. Dr. Spehn (AkdÄ): Da wollte ich nachfragen. Bei den Folgetherapien im Modul 4 sind auch Substanzen dabei wie Kortikosteroide, Flutamid, Bicalutamid, Denosumab und Zoledronat, diese knochenprotektiven Maßnahmen. Das sind zusätzliche Therapien ohne Nachweis eines Überlebensvorteils. Auf die kommt es nicht an, die sind alle nebeneinander in der Tabelle in Modul 4 A genannt. Was notwendig ist, ist eine Aufstellung, die sagt, wie viele mindestens eine der lebensverlängernden Therapien bekommen haben, weil das den Leitlinien entspricht. Wenn das in der Nähe der 100 Prozent nach längerer Nachbeobachtungszeit ist, dann kann man sagen, dass die Kontrollgruppe adäquat behandelt worden ist. Wenn das niedrig ist – und 60, 67 Prozent halten wir für niedrig –, dann ist eine gewisse Einschränkung in der Konsequenz der Behandlung in der Kontrollgruppe zu erkennen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Vielleicht noch einmal Herr Giersdorf dazu, dann Herr Jantschak.– Herr Giersdorf.

Herr Giersdorf (Astellas): Ich schaue gerade in die Tabelle. – Es ist so, dass ungefähr 38 Prozent der Patienten im Vergleichsarm Abirateron erhalten haben, ungefähr 23 Prozent Enzalutamid, zusätzlich auch noch die 18,6 Prozent mit Cross over zu Enzalutamid und ungefähr 30 Prozent Docetaxel und ungefähr 10 Prozent Cabazitaxel. Es ist so, dass die Folgetherapie individuell eine Entscheidung des Arztes in Absprache mit den Patienten und unter Berücksichtigung der jeweiligen Situation ist.

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

Herr Dr. Jantschak: Ich hätte noch eine Rückfrage zur Übertragbarkeit auf den Versorgungskontext an Herrn Spehn. Sie würden das Problem der schwierigen Übertragbarkeit dann aber bei allen der hier im Nutzenbewertungsverfahren befindlichen Substanzen sehen? Wenn ich das jetzt so überblicke, waren die Einschlusskriterien von Apalutamid und Darolutamid doch sehr ähnlich. Das ist die erste Frage.

Die zweite Frage ist – das habe ich bei Herrn Spehn jetzt nicht so genau verstanden –: Sie haben in diesem Kollektiv, das für die Therapie infrage kommt, obwohl die Erkrankung noch nicht metastasiert ist, die Patienten sich noch in einem relativ frühen Stadium der Erkrankung befinden, mehr Patienten mit ECOG 1 erwartet?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Spehn.

Herr Prof. Dr. Spehn (AkdÄ): Soll ich jetzt antworten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Herr Prof. Dr. Spehn (AkdÄ): 81 Prozent ECOG 0 entspricht nicht dem, was ich von Prostatakarzinompatienten kenne, die in die Behandlung kommen. Das ist in der Praxis ein deutlich geringerer Wert. Da sind auch Patienten im ECOG 2 dabei. Also, dieses Kollektiv ist vom ECOG her sehr gesund. Es kommt noch dazu, dass kardiovaskulären Erkrankungen, die in dem Alter relativ häufig sind, ausgeschlossen sind. Das ist nicht das, was man in der Versorgung erwartet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Spehn. – Jetzt hat sich dazu Herr Brauner von Astellas gemeldet, dann würde ich aber noch Herrn Grimm fragen, wie er die Übertragbarkeit auf die Versorgungsrealität, gerade mit Blick auf die ECOG-Diskussion, die wir führen, sieht, oder vielleicht Herr Wörmann. – Bitte schön, Herr Brauner.

Herr Dr. Brauner (Astellas): Danke sehr. – Ich möchte Herrn Grimm nicht vorgreifen, der hat gewiss auch eine Meinung dazu. Es ist, glaube ich, wichtig, zu erwähnen, dass wir im Stadium der nmCRPC sind. Die PSA-Verdoppelungszeit, die eben angesprochen wurde, ist bei dieser Hochrisikodefinition dieser Patienten wichtig. Da ist es wichtig zu wissen, dass sich bei einer PSA-Verdoppelung von kleiner 10 Monaten, also bei einer schnellen PSA-Verdoppelungszeit, dieses hohe Risiko bei dieser Patientenpopulation definiert. Ich glaube, es ist wichtig, zu anderen Hochrisikodefinitionen abzugrenzen. Das Zweite ist: Der PSA-Wert von 2 wurde angesprochen; das ist auch wichtig, wenn wir uns beim kastrationsresistenten Prostatakarzinom befinden. Das heißt, dieser Wert größer 2 ist in der Definition sozusagen drinnen. Das basiert hauptsächlich darauf und es ist, glaube ich, wichtig, zu erwähnen und diese zwei Punkte anzumerken. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Professor Grimm vielleicht ergänzend, dann noch einmal Herr Jantschak.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Ich kann den Einwand von Herrn Dr. Spehn nicht so ganz nachvollziehen. Ich habe gerade noch einmal bezüglich der kardiovaskulären Vorerkrankungen ins Protokoll geschaut. Da wurden Patienten ausgeschlossen, die schwer herzkrank sind, also mit einer Herzinsuffizienz Grad 3 und 4, oder Patienten, die ein halbes Jahr vorher einen Myokardinfarkt hatten. Dass man solche Patienten nicht mit einer neuen Androgendeprivation bei einem nicht metastasierten kastrationsrefraktären Prostatakarzinom behandeln sollte, ich glaube, das sollte uns als Ärzten allen bewusst sein, und ich halte es für legitim, dass diese Patienten ausgeschlossen worden sind. Sie sind auch aus studienmethodischen Gründen ausgeschlossen worden, weil Sie nicht wollen, dass diese Patienten dann ihre Endpunkte verdünnen, weil die einfach so ein hohes Risiko haben, dass sie an etwas ganz anderem frühzeitig sterben. Man kann sich natürlich darüber unterhalten. Dass Patienten mit ECOG 2 in der Versorgungsrealität vorkommen, ist keine Frage. Es kommen auch Patienten mit Herzerkrankung vor, aber das sind keine Kandidaten für diese Therapie in dieser Situation. Das muss man, glaube ich, berücksichtigen. Die Patienten, für die wir diese Therapie wollen, sind im Großen und Ganzen in der Studie ganz gut abgebildet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Grimm. – Herr Jantschak noch mal.

Herr Dr. Jantschak: Herr Grimm hat einiges von der Frage schon beantwortet. Ich hätte jetzt den pU noch einmal gefragt, welche Patienten er konkret ausgeschlossen hat. Ich habe gelesen, dass Patienten mit „clinical significant cardiovascular disease“ ausgeschlossen waren; was davon ist jetzt konkret umfasst?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Wer macht das für den pU? – Herr Giersdorf, bitte.

Herr Giersdorf (Astellas): Danke. – Das können wir tatsächlich ad hoc nicht im Detail beantworten, das würden wir nachreichen, wenn wir dürfen.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Wenn Sie wollen, lese ich es Ihnen aus dem Protokoll vor.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann machen Sie es, Herr Grimm, dann brauchen wir es nicht mehr. – Herr Grimm, bitte.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Also, im Protokoll heißt es: Klinisch signifikante kardiovaskuläre Erkrankung einschließlich der folgenden Myokardinfarkte innerhalb von sechs Monaten vor dem Screening, unkontrollierte Angina innerhalb von drei Monaten, Herzinsuffizienz NYHA III und IV mit noch ein paar Zusätzen dabei, usw., Bradykardie mit einer Frequenz von unter 45, unkontrollierter Bluthochdruck mit systolischen Werten über 170 oder diastolischen über 105, und es gibt noch ein, zwei weitere Kriterien bezüglich Herzrhythmusstörungen, Mobitz 2 usw. Ich denke aber, das spiegelt ganz gut wider, was ich gesagt habe, dass es hier in der Tat um herzkranken Patienten ging, die man ausschließen wollte und ich denke auch zu Recht ausgeschlossen hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Grimm. – Herr Wörmann und dann Herr Spehn. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht den allgemeinen Punkt: Wir diskutieren immer, dass ECOG-2-Patienten nicht grundsätzlich aus Studien ausgeschlossen werden sollten, weil wir gerade bei den älteren auch die kränkeren unter der Therapie sehen. Trotzdem glaube ich, dass die Lernkurve hier eine relevante Lernkurve ist. Es geht nicht um den gesamten Allgemeinzustand, um spezifische Nebenwirkungen, die wir unter Enzalutamid nun seit fast acht Jahren gelernt haben. Das ist,

glaube ich, adäquat in dieser Studie berücksichtigt. Allerdings müssen wir sagen, dass die Patienten, die Herr Grimm gerade vorgelesen hat, welche sind, bei denen wir die ADT auch absetzen würden, weil ein Teil dieser Patienten mit der Grund-ADT nicht gut behandelt ist. – Danke.

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

Herr Prof. Dr. Spehn (AkdÄ): Die Wortwahl war einschließlich der von Ihnen genannten kardiovaskulären Probleme. Signifikante kardiovaskuläre Erkrankungen – darunter kann man auch eine asymptomatische Carotisstenose rechnen oder eine stabile koronare Herzerkrankung, die ist immer noch signifikant. Wenn die nicht mit hineinkommen – und das sind häufigere Erkrankungen –, dann hat man in der Tat eine gewisse Abweichung von der Versorgungsrealität. Im Alter von 70 Jahren hat die Mehrzahl der Männer eine Arteriosklerose. Jetzt kommt es darauf an, wie man die bewertet. „Signifikant“ ist ein breiter Begriff. Es wird dabei bleiben, dass 81 Prozent ECOG-0-Patienten schon ein recht gesundes Kollektiv für das Alter sind und gesünder, als es in der Versorgungsrealität anzutreffen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Jantschak und dann Herrn Dr. Hatz.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe dazu noch eine Rückfrage an den pU. Wie ich es verstanden habe, wurden Patienten mit ECOG 2 und größer nicht aus der Studie ausgeschlossen, sondern es wurden dann einfach keine Patienten rekrutiert. Können Sie Gründe dafür nennen? Gibt es dazu Informationen? Sind die Patienten, die ECOG 2 hatten, aufgrund anderer Ausschlusskriterien nicht eingeschlossen worden, oder ist das ein Hinweis darauf, dass die möglicherweise in der Situation an den Studienzentren eine untergeordnete Rolle gespielt haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Jantschak. – Herr Dr. Hatz, Sie haben das Wort und dann Herr Giersdorf.

Herr Dr. Hatz (Astellas): Vielen Dank, Herr Vorsitzender. – Die Frage von Herrn Jantschak wird mein Kollege, Herr Giersdorf, gleich beantworten. Ich wollte noch einen Punkt generell zur Übertragbarkeit auf die Versorgungsrealität und auch zu dem Thema ECOG-Status sagen. Einmal zur Versorgungsrealität: Es wundert uns ein wenig, dass die Diskussion jetzt aufkommt. Ich glaube, wir sind mittlerweile das dritte Verfahren, und wir sind klar der Meinung, dass das Kollektiv, das hier eingeschlossen wurde, ein relevantes Kollektiv ist, das auch in der Versorgungsrealität so gesehen wird. Für dieses Kollektiv konnte sehr klar gezeigt werden, dass die Substanz wirkt und einen entsprechend robusten Vorteil im Gesamtüberleben gezeigt hat. Es wundert uns ein wenig, dass wir jetzt so intensiv über dieses Thema diskutieren.

Trotzdem möchte ich noch kurz einen Punkt zum Thema ECOG-Status erwähnen. Ja, Patienten mit ECOG-Status 2 sind in der Studie nicht untersucht worden, aber, was wir nicht vergessen dürfen, ist, dass für Enzalutamid eine große Menge an klinischen Daten erhoben wurde. Es gab beim G-BA bereits andere Nutzenbewertungsverfahren, auch zu anderen Indikationen. Ich darf vielleicht kurz auf die AFFIRM-Studie verwiesen. Das war eine Studie, in der Patienten mit mCRPC untersucht wurden. Ja, das ist ein etwas anderes Patientenkollektiv, aber in dieser Studie wurden auch Patienten mit ECOG-2-Status eingeschlossen; das waren ungefähr 8,5 Prozent der Patienten in der Studie. Auch hier wurde klar ein robuster Vorteil beim Gesamtüberleben, der auch statistisch signifikant war, zugunsten von Enzalutamid nachgewiesen. Also, die Frage stellt sich für uns grundsätzlich: Warum sollte denn der Effekt, den wir hier gesehen haben, bei diesen Patienten anders sein? Wir haben klare

Hinweise darauf, dass Enzalutamid auch bei diesen Patienten wirkt, da der Wirkmechanismus grundsätzlich derselbe ist.

Aber vielleicht zum zweiten Punkt mein Kollege, Herr Giersdorf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte schön, Herr Giersdorf, dann Herr Jantschak.

Herr Giersdorf (Astellas): Danke schön. – Ich wollte nur ergänzen, dass die Einschränkung des ECOG-Status in den Einschlusskriterien im Protokoll zu finden ist. Es sollten nur Patienten mit einem Status von 0 oder 1 eingeschlossen werden dürfen.

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

Herr Dr. Jantschak: Beim ECOG 2 hat sich das Missverständnis ergeben, weil in der IQWiG-Bewertung bei dem ECOG größer 2 „0“ steht. Deshalb habe ich vermutet, dass die eingeschlossen waren. Aber jetzt habe ich es hinten auch gesehen, dass die nicht drin gewesen sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön, Herr Jantschak. – Herr Professor Grimm, bitte.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Ich möchte noch einmal sagen, dass das Kollektiv, um das es hier geht – – Wir müssen uns immer klarmachen, dass das Patienten sind, die bisher keinen Metastasen-nachweis haben. Herr Wörmann hat immer so schön in den Stellungnahmen geschrieben, die sind eigentlich nur PSA-krank. Wenn Sie sich in den Studien die Kontrollarme mit Androgendeprivation alleine anschauen, leben die Patienten im Median noch rund fünf Jahre mit einer Androgendeprivation alleine. Also, wenn jemand schwer herzkrank ist oder ein ECOG 2 hat, was ja nichts anderes heißt, als dass er nicht mehr in der Lage ist, sich selbst zu versorgen – das sind einfach keine Kandidaten für diese Therapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Grimm. – Weitere Fragen? – Sehe ich nicht. – Herr Vervölygi, bitte.

Herr Dr. Vervölygi: Ich habe noch eine Frage zu einem anderen Aspekt, und zwar geht es um die patientenberichteten Endpunkte, die in der Studie erhoben worden sind, mit dem BPI-SF, mit dem QLQ-C30. Die haben Sie im ersten Dossier auch geliefert und gezeigt aus dem ersten Datenschnitt. Was uns jetzt nicht klar geworden ist: Sind diese Endpunkte über den ersten Datenschnitt hinaus weiter erhoben worden? Das ist uns nicht ganz klar geworden, zumal Sie im jetzigen Dossier diese Endpunkte mit keinem Wort erwähnen und auch nicht in der weiteren Ableitung des Zusatznutzens berücksichtigen. Darüber haben wir uns etwas gewundert. Deshalb die Frage: Sind die weiter erhoben worden, und falls Ja, gibt es Ergebnisse dazu?

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

Herr Giersdorf (Astellas): Danke. – Nein, nach Inkrafttreten des Open-Label-Amendments wurden diese Endpunkte nicht weiter erhoben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Ehrmann, Patientenvertretung.

Herr Ehrmann: Eine kurze Frage zur Nebenwirkung Sturzneigung: Sehen Sie bei Enzalutamid Unterschiede, Vorteile oder Nachteile gegenüber Apalutamid oder Darolutamid für diese Indikation? – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ehrmann. – Wer möchte dazu? – Herr Giersdorf, dann Herr Grimm und Herr Spehn. Dann haben wir drei, und dann machen wir einen Cut.

Herr Dr. Hatz (Astellas): Das war, glaube ich, noch eine alte Meldung von Herrn Giersdorf, aber vielleicht kann ich an dieser Stelle kurz übernehmen. – Grundsätzlich muss man sagen, um so etwas beurteilen zu können, müsste man direkt vergleichende Daten haben. Diese direkt vergleichenden Daten gibt es so nicht. Es gibt keine klinische Studie, in der Enzalutamid versus Apalutamid versus Darolutamid untersucht wurde. Dementsprechend kann man, denke ich, aus meiner Perspektive heraus zumindest keine klare Aussage machen, ob es Unterschiede bei der Sturzneigung gibt. Allerdings kann ich mir vorstellen, dass auch die Herren Professoren von den Fachgesellschaften zumindest aus der Versorgungsrealität berichten könnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich glaube, Herr Wörmann war eben derjenige, der schon gesagt hat, dass es, genau wie Sie gesagt haben, keinen Head-to-Head-Vergleich gibt, dass er bei zumindest leicht negativeren Signalen bei kardiovaskulären unerwünschten Ereignissen trotzdem noch von einem Substanzklasseneffekt ausgeht. Aber ich will das Herrn Wörmann nicht in den Mund legen, sondern gebe Herrn Professor Grimm und Herrn Spehn das Wort, die das entweder bestätigen oder korrigieren. – Bitte schön, Herr Grimm.

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Das scheint ein Risiko dieser Substanzen zu sein. Es mag sein, dass aufgrund der anderen Struktur von Darolutamid das Risiko geringer ist. Es gibt keinen Head-to-Head-Vergleich. Die Frage ist zurzeit nicht zu beantworten, also das bleibt ein Risiko dieser Substanzen.

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

Herr Prof. Dr. Spehn (AkdÄ): Hat sich damit erledigt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke schön. – Gibt es weitere Fragen? – Das sehe ich nicht. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, die letzte Stunde zusammenzufassen. Machen Sie das, Frau Maechler?

Frau Maechler (Astellas): Nein, das macht der Kollege Dr. Hatz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, Herr Dr. Hatz, bitte.

Herr Dr. Hatz (Astellas): Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich möchte Ihnen im Namen von Astellas für die sehr gute Diskussion danken und auch für die Möglichkeit, dass wir heute ausführlich Stellung beziehen durften. Ich möchte nochmal kurz darauf hinweisen, dass wir uns grundsätzlich sehr über die Empfehlung des IQWiG aus der Nutzenbewertung gefreut haben, und zwar, dass Enzalutamid im nmCRPC einen beträchtlichen Zusatznutzen aufweist. Dieser Meinung sind wir auch; wir halten auch diese Einstufung für angemessen. Allerdings gibt es einen Punkt, an dem sich unsere Meinung unterscheidet, nämlich wir sind grundsätzlich der Meinung, dass die vorgelegten Daten aus der Phase-III-Studie PROSPER den Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen rechtfertigen. Wir haben heute in der Anhörung gemeinsam einige Aspekte näher beleuchtet. Ich glaube, die sind auch für die Einschätzung, die ich gerade genannt habe, von großer Re-

levanz. Was ich mir notiert habe, war, dass wir über das Thema Cross over bzw. den Behandlungswechsel gesprochen haben. Ich hoffe, dass wir heute und auch mit unserer Stellungnahme ausführlich darlegen konnten, dass wir erstens das Ausmaß des Cross overs, das zu einer möglichen Verzerrung geführt haben kann, für sehr gering halten und dass zweitens die Richtung einer möglichen Verzerrung nur zuungunsten von Enzalutamid ausgefallen sein kann.

Zusätzlich möchte ich noch einmal bekräftigen, dass die Patienten, die diesen Behandlungswechsel vollzogen haben, zumindest in großer Anzahl, also über 95 Prozent, zulassungskonform behandelt wurden. Wir sehen hier also keinen Grund, von einem entsprechenden Verzerrungspotenzial auf den OS-Effekt auszugehen.

Dann haben wir über das Thema Folgetherapien gesprochen, wir haben über das Thema Nebenwirkungen gesprochen. Ich hoffe, dass wir auch hier Klarheit schaffen konnten. Bei den Nebenwirkungen gab es einen wichtigen Punkt, auf den Herr Vervölgyi hingewiesen hat. Es gibt Nebenwirkungen, gerade bei den SOC Erkrankungen der Nieren- und Harnwege, bei denen wir klare Vorteile sehen – auch das IQWiG hat hier klare Vorteile gesehen –, und wir möchten noch einmal bekräftigen, dass wir auf dieser Grundlage auch einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen sehen.

Dann haben wir lange über das Thema Versorgungsrealität und Übertragbarkeit auf die Versorgungsrealität gesprochen. Ich kann für die Firma Astellas sprechen: Wir sind der Meinung, dass diese Studie korrekt erfolgt ist, dieses Kollektiv repräsentativ und die Versorgungsrealität entsprechend gut abgebildet ist und dass man daher klar von einem Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ausgehen kann. Von daher bleibt mir an dieser Stelle nichts mehr anderes übrig, als Ihnen herzlich für die Diskussion heute zu danken. Ich hoffe, dass wir Ihre Fragen gut beantworten konnten. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Dr. Hatz, ganz herzlichen Dank an alle, die während der letzten Stunde an der Diskussion teilgenommen, Fragen gestellt oder dieselben beantwortet haben. Wir werden das in unsere Bewertung einbeziehen, was hier diskutiert worden ist und dann entsprechend die Abwägung vornehmen, die wir vorzunehmen haben. Damit ist diese Anhörung beendet. Ich bedanke mich ganz herzlich, wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 11:02 Uhr