

# Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V

**hier: Wirkstoff Olaparib (D-615)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 27. April 2021  
von 10:01 Uhr bis 11:12 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AstraZeneca GmbH:**

Frau Specht  
Frau Dr. Münz-Wollny  
Herr Heiser  
Frau Dr. Schlaphoff

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

Frau Dr. Dach  
Herr Dr. Simang

Angemeldete Teilnehmer der Firma **GlaxoSmithKline GmbH & Co. KG:**

Herr Kirscher  
Frau Dr. Wacker

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

Frau Prof. Dr. von Amsberg  
Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Prof. Dr. Grimm

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:01 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir fahren fort mit den mündlichen Anhörungen im Stellungnahmeverfahren nach § 35 a. Wir beginnen mit Olaparib, neues Anwendungsgebiet, jetzt metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 11. März dieses Jahres, zu der Stellungnahmen abgegeben haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer, AstraZeneca, dann die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, die Deutsche Gesellschaft für Urologie, GlaxoSmithKline, MSD Sharp & Dohme und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Zunächst, weil wir wieder ein Wortprotokoll führen, die übliche lästige, aber gleichwohl unvermeidliche Feststellung der Anwesenheit: Es müssten da sein für AstraZeneca Frau Specht, Frau Dr. Münz-Wollny, Herr Heisser und Frau Dr. Schlaphoff, für die DGHO Frau Professor von Amsberg und Herr Professor Wörmann und Herr Professor Grimm für die Deutsche Gesellschaft für Urologie, Herr Rasch vom vfa, Frau Dr. Dach und Herr Dr. Simang von MSD, Herr Dr. Kirscher und Frau Dr. Wacker von GlaxoSmithKline. – Ist noch jemand da, der nicht aufgerufen worden ist? – Das sehe ich nicht. Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, auf die aus seiner Sicht wesentlichen Punkte der Dossierbewertung einzugehen, danach würden wir die übliche Frage- und Antwort-Runde anschließen. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer AstraZeneca? – Bitte schön, Frau Specht, Sie haben das Wort.

**Frau Specht (AstraZeneca):** Vielen Dank für die einleitenden Worte, Herr Professor Hecken. Guten Morgen! – Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrtes Gremium! Wir freuen uns über die Möglichkeit, dass wir heute erneut zu Olaparib Stellung nehmen können. Bevor ich fortfahre, möchte ich gerne das Team vorstellen, mit dem ich heute hier bin. Das sind zum einen die zwei Kolleginnen aus der Medizin, Frau Dr. Münz-Wollny und Frau Dr. Schlaphoff, und Herr Heisser und ich repräsentieren den Bereich Marktzugang und Erstattung.

Wie von Herrn Hecken bereits eingangs gesagt, geht es heute um das Prostatakarzinom, genauer gesagt das metastasierte, kastrationsresistente Prostatakarzinom. Das ist neben Mammakarzinom, Ovarialkarzinom und Pankreaskarzinom bereits die vierte Tumorentität, für die Olaparib zugelassen ist.

Ich möchte im Folgenden gerne auf drei Aspekte eingehen. Erstens, kurz zur Erkrankung, Indikation und Olaparib in dieser Indikation, zweitens die Studie PROfound, die heute relevant ist, und die wesentlichen Ergebnisse der Studie und drittens zwei aus unserer Sicht wichtige Aspekte der Nutzenbewertung, die wir gerne erläutern möchten. Aber zunächst zur Erkrankung:

Das Prostatakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung des Mannes und die zweithäufigste krebssbedingte Todesursache. Circa 12 Prozent aller krebssbedingten Todesfälle sind auf Prostatakarzinom zurückzuführen. Es geht heute um das metastasierte Prostatakarzinom, das heißt, die Patienten haben bereits Fernmetastasen. Am häufigsten sind hier die Knochenmetastasen, die eine starke Schmerzbelastung bei den Patienten verursachen können. Das relative Fünfjahresüberleben in diesem Stadium beträgt circa 52 Prozent. Die Therapie in dem Stadium erfolgt mit einem lediglich palliativen Anspruch. Die Kastrationsresistenz des Tumors bedeutet, dass trotz der stattgefundenen chirurgischen oder biochemischen Kastration der Tumor nicht mehr auf den Androgen-Entzug anspricht. Darüber hinaus können auch genetische Faktoren die Krankheitsprognose und den Krankheitsverlauf beeinflussen. Zum Beispiel werden die BRCA-Mutationen, die heute auch relevant sind, mit einem aggressiveren Krankheitsverlauf und tendenziell jüngerem Krankheitsalter assoziiert.

Die aktuelle Leitlinie empfiehlt in diesem Stadium eine systemische Therapie, bestehend zum einen aus den neuen hormonellen Substanzen wie Abirateron oder Enzalutamid, zum anderen können auch Chemotherapien mit einem Taxan eingesetzt werden. Darüber hinaus muss im Hintergrund die Androgen-Entzugstherapie weitergeführt werden. Dabei empfiehlt die Leitlinie keine exakte Therapiesequenz bei der Therapie in diesem Setting. Es wird vielmehr darauf hingewiesen, dass die Therapieentscheidung unter Berücksichtigung unterschiedlicher patientenindividueller Parameter patientenindividuell zu treffen ist. Aber vielleicht werden wir auch unter Berücksichtigung der neueren Evidenz in Zukunft etwas mehr in der aktualisierten Fassung der Leitlinie zur Therapiesequenz sehen.

Durch Olaparib haben wir jetzt erstmalig eine biomarkerbasierte Therapie in diesem Setting. Grundsätzlich bringt Olaparib durch diesen neuartigen Wirkmechanismus eine neue Behandlungsoption, eben für diese selektierte Patientenpopulation mit. Um für die Behandlung mit Olaparib infrage zu kommen, müssen die Patienten die Labelkriterien erfüllen. Diese sind zum einen der Nachweis der BRCA1- oder BRCA2-Mutation in der Keimbahn oder somatisch. Zum anderen müssen die Patienten mit einem NHA, auf Englisch new hormonal agent oder neue hormonelle Substanz auf Deutsch, bereits behandelt worden sein. Diese sind Abirateron, Enzalutamid oder auch die neu zugelassenen Darolutamid und Apalutamid. Dabei ist zu beachten, dass die Behandlung mit dem NHA nicht nur in dem metastasierten kastrationsresistenten Setting erlaubt ist, sondern diese konnte bereits in dem nichtmetastasierten kastrationsresistenten Setting oder auch in dem metastasierten hormonsensitiven Setting stattgefunden haben. Das letzte Kriterium ist, dass die Patienten auf die NHA-Therapie progredient geworden sind. Das heißt, das Anwendungsgebiet von Olaparib ist unabhängig von der Anzahl der Vortherapien in dem mCRPC Setting, vielmehr geht es darum, dass die Patienten vorher diese NHA-Therapie gehabt haben.

Ich möchte jetzt auf die Studie PROfound eingehen und einige aus unserer Sicht relevante Merkmale erläutern. Die Studie PROfound wurde ursprünglich so designt, dass die Patienten eingeschlossen worden sind, die Mutationen in 15 unterschiedlichen Genen der homologen Rekombinationsreparatur hatten. Die Zulassung erfolgte dann nur für die Patienten mit einer BRCA1- oder BRCA2-Mutation; das ist auch die relevante Population für die Nutzenbewertung. Wir haben diese als ITT behandelt und die Auswertung im Dossier so vorgelegt. Die Studie vergleicht Olaparib gegenüber der patientenindividuellen Therapie nach Maßgabe des Arztes, bestehend aus Abirateron oder Enzalutamid. Dabei möchte ich erwähnen, dass auch die Androgen-Entzugstherapie im Hintergrund gelaufen ist. Ich glaube, es reicht aus, dass wir das einmal an der Stelle erwähnen und nicht immer mitführen müssen. Es wurden Patienten in die Studie eingeschlossen, für die Abirateron und Enzalutamid zu diesem Zeitpunkt die beste Therapieoption darstellten.

Es gibt darüber hinaus zwei weitere relevante Merkmale des Studiendesigns, zum einen das linienagnostische Studiendesign. Das heißt, die Patienten konnten unabhängig von der Therapielinie und unabhängig von der Anzahl der Vortherapien in die Studie eingeschlossen worden sein, und zum anderen ist das zweistufige Screening der Patienten interessant. Die Patienten wurden im ersten Schritt auf deren Mutation hin selektiert, und im zweiten Schritt, der zeitlich unabhängig von dem ersten Schritt erfolgte, wurden die Patienten gemäß ihrer Einschluss- und Ausschlusskriterien selektiert. Die Therapieentscheidung des Arztes bezüglich der einzusetzenden Therapie, also Abirateron oder Enzalutamid, wurde dabei vor Randomisierung getroffen. So konnte sichergestellt werden, dass die Patienten die beste Therapieoption erhielten.

Kommen wir zu den Ergebnissen der Studie: Aus unserer Sicht ist die Verlängerung des Gesamtüberlebens besonders relevant, die unter Olaparib in der PROfound-Studie gezeigt worden ist. Wir sehen hier eine Verlängerung des Gesamtüberlebens um sechs Monate. Dabei handelt es sich um eine statistisch signifikante und klinisch relevante Risikoreduktion von 40 Prozent. Damit einhergehend war die

fast Verdreifachung des progressionsfreien Überlebens von drei Monaten im Kontrollarm auf 9,8 Monate unter Olaparib. Die Risikoreduktion war dabei 81 Prozent. Ich möchte zwei weitere Endpunkte, also Morbiditätsendpunkte, hervorheben, die aus unserer Sicht in dieser Population besonders relevant sind und für die bedeutsame Ergebnisse in der PROfound-Studie gezeigt worden sind. Zum einen ist das die Vermeidung von Rückenmarkskompressionen. Die Rückenmarkskompressionen treten bei circa 12 Prozent aller Patienten mit Prostatakarzinom auf und können erhebliche Schmerzen bei den Patienten verursachen. Darüber hinaus können auch neurologische Symptome damit einhergehen, wie zum Beispiel Taubheitsgefühl, Lähmungen bis hin zur Querschnittslähmung. Es ist offensichtlich, dass diese Symptome zum Verlust der Eigenständigkeit der Patienten im Alltag führen können, sogar bis hin zur Pflegebedürftigkeit. Unter Olaparib konnte in der PROfound-Studie für die Rückenmarkskompressionen eine Risikoreduktion von 72 Prozent gezeigt werden.

Der zweite relevante Punkt ist das Hinauszögern der Schmerzprogression. Wie wir jetzt mehrfach gehört haben, ist Schmerz eine wesentliche Symptomatik in diesem Indikationsgebiet, und unter Olaparib konnte in der PROfound-Studie die Schmerzprogression um etwa 1,5 Jahre im Vergleich zur Kontrollgruppe hinausgezögert werden.

Ich möchte abschließend noch zum Nebenwirkungsprofil kommen: Das, was wir in der PROfound-Studie gesehen haben, ist konsistent mit den Nebenwirkungen, die wir auch aus anderen Studien kennen. Wir sehen in den übergeordneten Kategorien der schweren oder schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse wie auch bei den Therapieabbrüchen keine Unterschiede zwischen den Studienarmen. Wenn es um einzelne unerwünschte Ereignisse wie zum Beispiel Anämie oder Übelkeit geht, sehen wir hier ein vermehrtes Auftreten unter Olaparib. Dabei handelt es sich aber um bereits bekannte Nebenwirkungen von Olaparib, die im klinischen Alltag gut behandelbar sind, unter anderem, wie in der Fachinformation beschrieben, durch Dosisreduktion oder Dosisunterbrechungen.

Insgesamt ist wichtig, hervorzuheben, dass diese Nebenwirkungen aus unserer Sicht die bedeutsamen Wirksamkeitsvorteile, die gezeigt worden sind, nicht infrage stellen. Alle diese von mir genannten Punkte stimmen mit der Einschätzung des IQWiG überein. Es gibt jedoch zwei Aspekte, die ich gerne erläutern möchte, bei denen wir eine etwas andere Auffassung vertreten. Zum einen geht es um das Ausmaß des Zusatznutzens für das Gesamtüberleben. Hier haben wir, wie bereits gesagt, im Dossier die BRCA-Population gemäß der geforderten Methodik der Formatvorlage als die ITT dargestellt und entsprechend den Endpunkt ausgewertet. Wir sehen hier im Einklang mit der IQWiG-Methodik einen beträchtlichen Zusatznutzen für das Gesamtüberleben. Das IQWiG hat in seiner Bewertung die Ergebnisse aus dem EPAR herangezogen und einen geringen Zusatznutzen abgeleitet. Dabei muss man sagen, dass die Ergebnisse, die im EPAR dargestellt worden sind, die BRCA-Population als eine Subgruppe der ursprünglichen Studienpopulation betrachten, sodass die zugrunde gelegte Statistik an der Stelle etwas anders ist und sich daraus leicht andere Konfidenzintervalle ergeben.

Der zweite Aspekt betrifft den Endpunkt Schmerz. Wir haben hierzu umfassende Daten vorgelegt. Darauf basierend wurde der Zusatznutzen abgeleitet. Das stimmt auch mit unserer Einschätzung überein. Es geht uns vielmehr um die Kategorisierung dieses Endpunktes. Hier haben wir in der Stellungnahme zusätzliche Daten vorgelegt, die zeigen, dass ein relevanter Anteil von Patienten bereits zu Studienbeginn oder im Verlauf der Studie einen bedeutsam starken Schmerz hatte. Auf der 10-Punkte-Skala hatten die Patienten im Schnitt bis circa fünf Punkte für den Schmerz angegeben, sodass aus unserer Sicht dieser Endpunkt als schwerwiegende Symptomatik einzuordnen ist. Das IQWiG hat in seiner Bewertung diesen Endpunkt als nicht schwerwiegende Symptomatik eingestuft.

Ich komme nun zur Zusammenfassung: Aus unserer Sicht bringt Olaparib wie schon erwähnt eine bedeutsame Verlängerung des Gesamtüberlebens mit sich, sodass es sich hier um eine bisher nicht

erreichte Verbesserung des therapielevanten Nutzens handelt. Wir sehen hier den beträchtlichen Zusatznutzen für die Patienten, für die Abirateron oder Enzalutamid die beste patientenindividuelle Therapie darstellt, als sachgerecht an. – An der Stelle bedanke ich mich für Ihre Aufmerksamkeit und ich glaube, wir gehen zu den Fragen über.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Specht, für diese Einführung. Meine erste Frage richtet sich an die Kliniker und betrifft einen wesentlichen Punkt in Ihrer Stellungnahme, nämlich die Bildung von Teilpopulationen in der Dossierbewertung des IQWiG. Wir haben gesehen, dass in der Nutzenbewertung des IQWiG eine getrennte Bewertung vorgenommen worden ist, da nur für die Patienten im Anwendungsgebiet Daten vorliegen, für die Enzalutamid oder Abirateron im Rahmen der patientenindividuellen Therapieentscheidung eine geeignete Therapie darstellt. Das wurde in den schriftlichen Stellungnahmen der Fachgesellschaften kritisiert, und das erstaunt uns ein wenig, weil der von uns festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, nämlich patientenindividuelle Therapie, die auch Docetaxel und Cabazitaxel umfasst, von den Fachgesellschaften grundsätzlich zugestimmt wurde. Deshalb wäre ich dankbar, wenn Sie uns vielleicht kurz darstellen könnten, warum Sie dennoch keine separierte Bewertung sehen und wie Sie den Stellenwert der Taxane in der hier konkret zur Bewertung anstehenden Therapiesituation sehen; denn wenn man sagt, die Taxane sind eine relevante und in der Praxis gebräuchliche Therapiesituation, spricht einiges dafür, die getrennte Bewertung, die das IQWiG vorgenommen hat, tatsächlich als richtig anzusehen. Wer kann uns dazu ein wenig Erhellung bringen? – Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Vielleicht fange ich kurz an, und dann dürfen die beiden übernehmen. – Der erste Punkt ist vielleicht das Sich-Klarmachen, worum es hier geht. Es sind vier Indikationen von Olaparib. Wir sind hier eher da, wo wir beim Mammakarzinom waren, nämlich nichtvorbehandelte Patienten in dieser Rezidivsituation, anders als gestern beim Pankreaskarzinom, wo eine intensive Vorbehandlung und eine hohe Selektion von Patienten stattfand, für die wir eine relativ gute Prognose haben, dasselbe auch beim Ovarialkarzinom, wo auch die drin sind, die auf platin- und taxanhaltige Therapie gut angesprochen haben. Hier geht es sozusagen um die Erstbehandlung, wenn die Situation der Metastasierung da ist ohne Vorbehandlung. Ganz wichtig erscheint uns noch – ich bin ein wenig erstaunt; nein, ich vergesse die Taxane nicht, Herr Hecken –: Aber 70 Prozent der Patienten haben hier einen Crossover gehabt, das heißt mehr als zwei Drittel der Patienten haben einen Wechsel vom Placebo- in den Olaparibarm gehabt. Das taucht nicht auf. Das ist für uns schon ein wichtiger Punkt, weil unser Eindruck eher war, auch nach der Publikation im Dezember, dass die Hazard Ratio für die Überlebenszeit deutlich unter 0,5 liegt, wenn man das mit einrechnet. Wir haben in dem Dossier keinen einzigen Korrekturhinweis gesehen – alles, was wir schon einmal diskutiert haben. Das ist nur ein Punkt, aber ich glaube, es ist wichtig für uns, zu sehen, dass wir hier eine ungewöhnlich hohe Wirksamkeit sehen, auch im Vergleich zu den anderen Verfahren. – Das war der Voreinwand. Vielleicht kann man später noch mal darauf eingehen. Ich weiß nicht, ob Frau von Amsberg oder Herr Grimm bezüglich des Stellenwerts der Taxane anfangen darf. Wir haben es gerade bei der S3-Leitlinie rauf- und runterdekliniert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte? – Es müsste sich jetzt jemand bewegen, also, Frau von Amsberg oder Herr Grimm. – Herr Professor Grimm, bitte.

**Herr Prof. Dr. Grimm (DGU):** Wir haben unterschiedliche Konstellationen, in denen die Patienten hier behandelt worden sind. Ein großer Teil der Patienten hatte schon eine Taxanvortherapie. Die scheiden aus meiner Sicht insofern für diese Alternative eher aus. Dann reden wir im Grunde genommen von den Patienten, die initial ein neues Hormonpräparat gehabt haben. Wir haben in unserer Stellungnahme

angemerkt, hier müssten eigentlich Kriterien festgelegt werden, welche Patienten nun Taxan bekommen sollen oder nicht. Wir haben einerseits in die Leitlinie, die noch in der Konsultationsfassung ist, aufgenommen, dass wir einen Wechsel von einem Hormonpräparat zu einem anderen Hormonpräparat nicht mehr so empfehlen. Man muss aber sagen, es ist bisher zumindest eine gängige Praxis gewesen. Wir haben auch während der Konsultationsfassung diesbezüglich Kritik bekommen und in der aktuellen Konsultationsfassung, die wahrscheinlich nächste Woche final herauskommt, dazu einen Aspekt, dass es schon Daten gibt, dass diese Sequenz effektiv ist, wahrscheinlich Abirateron gefolgt von Enzalutamid effektiver als umgekehrt; dazu gibt es zumindest eine Studie. Man kann das schon machen und es wird auch praktiziert, insbesondere bei Patienten, die wenige Symptome haben. Da, denke ich, ist das Hauptproblem: Wie sollen diese Patienten selektiert werden? Wenn ich einen Patienten habe, der zum Beispiel aus der Situation hormonsensitiv kommt oder nichtmetastasiert und dort in dieser Situation ein neues Hormonpräparat bekommen hat, das sind in der Regel asymptomatische oder geringsymptomatische Patienten. Wenn ich diesen Patienten eine Chemotherapie gebe, mache ich sie dadurch symptomatisch. Da ist das Problem: Wie wird die Gruppe, die Docetaxel hätte bekommen sollen, definiert? Welche Kriterien gibt es dafür?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Grimm. – Frau Professor von Amsberg, haben Sie noch Ergänzungen oder Erläuterungen?

**Frau Prof. Dr. von Amsberg (DGHO):** Nein, da kann ich mich im Wesentlichen anschließen. Wir hatten schon gesagt, dass die Daten für die Reexposition mit Docetaxel hätten auch irgendwie einfließen müssen. Die sind nur in winzigen Studien existent, sodass das eigentlich, so wie Herr Grimm das bereits dargestellt hat, eine Definitionsfrage und eine sehr heterogene Gruppe ist. Das new hormonal agent kann in unterschiedlichen Situationen appliziert werden. Da gibt es schon Daten aus unterschiedlichen Studien, dass die Sequenz funktioniert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank für diese Antworten. – Jetzt schaue ich in die Runde. Fragen? – Zunächst Herr Vervölgyi, dann Frau Müller.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Vielen Dank. – Ich möchte zunächst auf die Ausführungen des pU eingehen, von Frau Specht, nämlich dass wegen des Ausmaßes zum Gesamtüberleben – – Tatsächlich war es so, dass es diskrepante Angaben zwischen Modul 4 und EPAR gab und erst einmal nicht ersichtlich war, warum die sich unterscheiden. Tatsächlich ist es so, dass wir uns dann auf die Auswertung des EPAR bezogen haben. Sie haben es in der Stellungnahme richtiggestellt oder gesagt, dass das im EPAR die nicht adjustierten Ergebnisse sind, während im Modul 4 die adjustierten sind. Dann ist es offensichtlich so, dass die Angaben im EPAR falsch sind, weil dort in der Fußnote steht, dass es eigentlich auch die adjustierten sein sollen, dass am Ende eine falsche Angabe im EPAR dazu geführt hat. Von daher haben Sie natürlich vollkommen recht.

Ich hätte eine Frage zu dem Schweregrad vom Schmerz, den Sie angesprochen haben. Sie haben Literatur vorgelegt, nach der Sie begründen, warum alles ab fünf Punkte als schwerer Schmerz bezeichnet werden kann. Tatsächlich ist es so, dass beim Prostatakarzinom der Schmerz ein sehr relevanter Endpunkt und sehr belastend für die Patienten ist. Nur geht aus der von Ihnen zitierten Literatur nicht hervor, dass alles ab fünf Punkte im Sinne von schwerwiegend oder schwer bezeichnet werden kann. Wenn man sich die Publikation genauer anschaut, sieht man, dass ab fünf Punkte von einem moderaten Schmerz gesprochen wird und eigentlich erst ab acht bzw. ab neun Punkte sogar erst von einem schweren Schmerz. Deshalb kann ich die Ausführungen dahin gehend nicht ganz nachvollziehen, vor allen Dingen nicht in Bezug auf die Literatur, die Sie zitieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte dazu? pU? – Herr Heisser.

**Herr Heisser (AstraZeneca):** Zum letztgenannten Punkt, den Schmerzen: Das ist richtig, die Literatur ist basierend auf Fragebögen, also die patientenberichtete Einstufung der Schmerzen. Es ist auch nicht klar, ab wann nach der Methodik des IQWiG nicht schwerwiegend oder schwerwiegend gilt. Wir möchten festhalten, dass der Zusatznutzen von unserer Seite auf jeden Fall als vorhanden angenommen wird. Es ging nur um die Frage der Kategorisierung. Die Aufbereitung, die wir in der Stellungnahme vorgenommen haben, ist ein Beitrag dazu.

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

**Herr Dr. Vervölgyi:** Das wollte ich nicht infrage stellen. Den Zusatznutzen haben wir gesehen, auch anerkannt, er geht in die Gesamtbewertung mit ein. Tatsächlich ist es so: Wir müssen eine Einstufung machen, weil die AM-NutzenV vorsieht, dass es eine Trennung zwischen schwerwiegenden und nicht schwerwiegenden Ereignissen und Symptomen gibt. Da müssen wir uns auf das stützen, was in der Literatur genannt ist. Wenn in der Literatur steht, ab fünf Punkte ist moderat und das war, wie Sie es in der Stellungnahme klargestellt haben, das, wo sich die Patienten bewegt haben, dann ist es schwer, auf der Basis von einem schweren, schwerwiegenden Schmerz zu sprechen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Grimm dazu.

**Herr Prof. Dr. Grimm (DGU):** Ich möchte noch etwas zum Thema Schmerz sagen. Das ist etwas, was aus meiner Sicht durch die Knochenschmerzen ein absolut dominantes Symptom bei Patienten mit Prostatakarzinom ist. Als ich mit Urologie angefangen habe, haben wir Situationen erlebt, wo wir so wenige Therapieoptionen hatten, sodass die Patienten wirklich unter stärksten Schmerzen ihre letzten Wochen und Monate verbracht haben. Das haben wir zum Glück durch die vielen neuen Therapieoptionen nicht mehr. Trotzdem darf man nicht vergessen, dass die Patienten heute sehr viel effektiver mit Schmerzmedikamenten eingestellt werden. Das passiert in einem Gesundheitssystem wie unserem mehr oder minder kontinuierlich. Aber auch die Einstellung mit Schmerzmitteln ist für den Patienten mitunter eine Einschränkung. Wenn Sie jemanden mit starken Schmerzmitteln versorgen, das merken die unter Umständen auch, wenn die Morphine erhalten, das schränkt sie dann in anderer Hinsicht ein. Das ist aus meiner Sicht wirklich ein sehr relevanter Endpunkt. Ob die da eine Fünf angeben oder eine Sieben oder Acht – Acht ist natürlich schlecht, dann haben wir im Grunde als Ärzte versagt und haben die Schmerzmedikation nicht richtig geführt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Grimm, für diesen Einwurf. – Frau Müller, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

**Frau Dr. Müller:** Guten Tag! Ich will noch mal auf den Punkt zurückgehen, den Sie, Professor Hecken, eingangs angesprochen haben, nämlich diese Subgruppe von Patienten, für die Taxane eine geeignete Therapie dargestellt hätte. Ich habe Sie von den Fachgesellschaften jetzt so verstanden – also Frau Professor von Amsberg und Herrn Professor Grimm –, dass Sie zum einen darauf hinweisen – so war es auch in der Stellungnahme –, dass in der Studie, das betone ich mal, ein großer Teil bereits eine Taxanvortherapie bekommen hat. Da ist meine Frage: Inwieweit ist das auch in der Versorgungsrealität so oder spezifiziert in dieser Studie? Also, ist in der Versorgungsrealität in diesem Anwendungsgebiet ein Großteil schon mit Taxanen vortherapiert? Das ist meine eine Frage. Also, wieweit deckt sich die Studie mit der Versorgungsrealität?



Die zweite Frage: Sie hatten in der Stellungnahme sehr stark thematisiert, dass man Kriterien bräuchte, welche Patienten für eine Taxantherapie bzw. eventuell sogar für eine Taxanretherapie infrage kämen. Bei der Eignung für eine Taxantherapie insgesamt ist der ganz relevante Punkt, inwieweit ist der Symptombdruck, sind es asymptomatische oder schwer symptomatische Patienten? Das ist ein bekannter Faktor. Darauf wollte ich hinweisen oder vielleicht noch mal erläutern, dass wir eine patientenindividuelle Therapie und die Forderung danach, dass es eine Multikomparatorstudie ist, nur dann erheben, wenn es Kriterien gibt. Das heißt aber nicht, dass diese Kriterien jetzt in Stein gemeißelt sind, dass zum Beispiel die Vorbehandlung, die hier auch ein wichtiger Punkt ist, die Sie thematisiert haben, das einzige Kriterium ist. Wir hatten das gestern auch bei der Anhörung zu Olaparib – ich hoffe, ich bringe sie jetzt nicht durcheinander –, beim Pankreaskarzinom. Es gibt auch weitere Kriterien, die durch die Kliniker einfließen. Die Forderung, dass man da steinhart Kriterien für eine Eignung für eine Taxanretherapie benennen muss, um eine Subgruppe abzugrenzen, ist eigentlich nicht das Vorgehen, nach dem wir die zVT formuliert haben. Das wollte ich noch mal sagen und bitte um die Beantwortung der Frage: Gibt es in diesem Anwendungsgebiet eine relevante Gruppe, für die Taxane erstmalig oder als Retherapie eine wichtige Therapieoption darstellen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Müller. – Wer möchte beginnen? – Frau von Amsberg oder Herr Grimm? – Frau von Amsberg, bitte.

**Frau Prof. Dr. von Amsberg (DGHO):** Ich kann gerne beginnen. – Zum einen würde ich gerne ausführen, dass die Studie das relativ typisch abbildet. Wir haben unterschiedliche Möglichkeiten, bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom Taxane, insbesondere das Docetaxel einzusetzen. Das betrifft einmal die hormonsensitive Situation. Da ist es eine valide Behandlungsoption auch in der S3-Leitlinie mit einer Empfehlung für Patienten mit metastasierter Erkrankung. Dann haben wir das in der Kastrationsresistenz, wobei hier die Unterscheidung zwischen mild und asymptomatisch und den symptomatischen Patienten getroffen wird. Das ist, denke ich, auch das, worauf wir vorhin hinauswollten, dass in dieser Erstlinie der Kastrationsresistenz eigentlich die Taxantherapie hinter die androgenrezeptorgerichteten Medikamente für die milden und asymptomatischen Patienten aufgrund des Nebenwirkungsprofils etwas zurücktritt, weil das von Einschnitt in die Lebensqualität die intensivere Behandlung ist, auch wenn sie sicher gut managbar ist, aber es ist im individuellen Fall mit dem Patienten zu besprechen. Sie dürfen auch unsere Patientenkollektive, die wir bei den Prostatapatienten häufig haben, dass das nämlich die älteren komorbiden Patienten sein können, für die eine Taxantherapie durchaus eine erhebliche Herausforderung darstellen kann, bei Ihren Überlegungen bitte nicht außen vor lassen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau von Amsberg. – Entschuldigung, Herr Wörmann, ich habe übersehen, dass Sie sich schon gemeldet hatten. Herr Professor Wörmann, dann Herr Professor Grimm. – Bitte, Herr Wörmann.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Frau Müller, Sie haben völlig recht, wir verstehen das und haben das aufgrund des Einwandes des IQWiG sehr intensiv für uns diskutiert, auch was die Leitlinie angeht. Da gab es große Kontroversen. Der Punkt, warum es uns so schwerfällt, das als eigenen Standard hinzusetzen, ist, dass das eine sehr heterogene Gruppe von Patienten ist. Die erste Heterogenität kommt dadurch, dass heute relativ viele in der Hochrisikosituation initial das Docetaxel bekommen haben. Es ist inzwischen ein anerkannter Off-label-use. Das ist eine der Indikationen. Das sind vor allem auch die Hochrisikopatienten, die später auch in diese Situation hineinkommen, weil wir vorher nicht wussten, dass sie BRCA-positiv waren, weil nicht alle getestet wurden und dann später die Metastasen haben, die mit der schlechteren Prognose. Innerhalb dieser Gruppe hätten wir jetzt die Diskussion: Kann man die noch einmal mit Docetaxel exponieren? Das ist ein Problem, wenn wir eine

Polyneuropathie haben. Oder setzen wir Cabazitaxel ein? Es gibt durchaus Daten, die sagen, dass nach Vorbehandlung mit einem new hormonal agent vielleicht Cabazitaxel günstig wäre. Das muss ich mit Ihnen nicht diskutieren, das war das Paradebeispiel, wo der G-BA entschieden hat, die hohe Toxizität von Cabazitaxel macht sogar eine Abstufung des Zusatznutzens, weil die Toxizität damals als so schwer erachtet wurde. Da gab es das Risiko der Neutropenie, das heißt, wir selektionieren dann auch noch für die etwas fitteren jüngeren Patienten. Wir machen das alles, wir setzen Taxane ein, aber hier Kriterien so festzulegen, dass man das in einer Studie mit der Entscheidung für Enzalutamid oder Abirateron gleichsetzen könnte, das haben wir nicht gekonnt, weil das ein sehr heterogenes Kollektiv ist. Vielleicht kommen wir in unserer Erklärung etwas näher an das, was Sie versuchen, zu eruieren.

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

**Herr Prof. Dr. Grimm (DGU):** Ja, vielleicht noch kurz zur gängigen Praxis: In der Praxis ist es wegen des günstigen Nebenwirkungsprofils nach wie vor häufig, dass von Abirateron auf Enzalutamid und umgekehrt gesetzt wird oder auch von den anderen neuen Präparaten. Das sehen wir in der Klinik immer wieder, dass das gemacht wird, auch wenn das nicht unsere ganz favorisierte Option ist, unter anderem auf der Basis der Daten der PROfound-Studie oder auch auf einer anderen randomisierten Studie, der CARD-Studie, die zeigt, dass diese Sequenz nicht so wahnsinnig effektiv ist. Was dafür spricht, ist das günstige Nebenwirkungsprofil bisher gewesen. Man muss, denke ich, berücksichtigen, dass durch die neuen Zulassungen praktisch alle Patienten, bevor sie überhaupt ins kastrationsrefraktäre Stadium kommen, nahezu alle ein neues Hormonpräparat gesehen haben. Wir haben jetzt Dalutamid, Apalutamid, Enzalutamid beim nichtmetastasierten kastrationsrefraktären, und bis auf Darolutamid haben wir das Gleiche beim metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinom. Also, diese Präparate rutschen weiter nach vorne. Man wird sehen, welchen Einfluss das am Ende auf die Therapiesequenz hat. Das können wir heute nicht beantworten.

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

**Frau Dr. Müller:** Also, näher dran, wollen wir mal so sagen, noch nicht endgültig. – Ich fasse das jetzt mal so zusammen: Die Subgruppe gibt es, für die die Taxane eine relevante Therapieoption darstellen. Sie ist aber relativ klein, auch aufgrund der bereits früher eingesetzten Taxane, und für viele Patienten kämen statt Taxane auch Hormontherapien infrage. Aber es gibt eine Gruppe, die sich dann wiederum nicht aus Ihrer klinischen Sicht so sauber abgrenzen lässt. Fasst das das in etwa zusammen, oder gibt es die Gruppe aus Ihrer Sicht nicht? Dann ist die Frage von Professor Hecken vom Anfang relevant: Was ist mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie?

**Herr Prof. Dr. Grimm (DGU):** Sicherlich gibt es Patienten, die für Taxane in Betracht kommen, wenn sie mit einem neuen Hormonpräparat progredient werden, zum Beispiel Patienten, die auf eine neue Hormontherapie in einer frühen Konstellation vielleicht nur sehr schlecht, also sprich: nicht sehr lange ansprechen. Das wären sicherlich Patienten, die man dann bevorzugt auf eine Chemotherapie umsetzen würde.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ja, es gibt diese Gruppe, sie ist aber sehr schwer zu definieren. Deshalb, glaube ich, ist es für eine Studie sehr schwer machbar, wenn wir ein sehr heterogenes Kollektiv bekommen und ein tendenziell fitteres, was wir natürlich gern haben, aber nicht die Gruppe der Hauptgruppe der Prostatakarzinompatienten erfasst.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Frau Müller, ist die Frage beantwortet?

**Frau Dr. Müller:** Vielen Dank. Jetzt können wir damit arbeiten, denke ich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Schau'n wir mal. – Frau Teupen und dann Frau Ossevorth. – Frau Teupen, PatV.

**Frau Teupen:** Vielen Dank. – Wir hätten noch eine andere Frage, und zwar schreibt das IQWiG, dass die Daten des FAKT-P nicht verwertbar sind. Können Sie etwas zu den Daten zur Lebensqualität sagen, die für uns interessant sind? Und noch eine andere Frage: Der PRO-CTCAE wurde nicht dargestellt, auch im Modul nicht. Können Sie dazu etwas erläutern, weil es hier auch um arzneimittelspezifische Nebenwirkungen geht; vielleicht eine kurze Information, wieso Sie die nicht dargestellt haben? – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer macht das für den pU? – Herr Heisser.

**Herr Heisser (AstraZeneca):** Das ist ein sehr valider Punkt. In der Studie PROfound wurden durch diesen FACT-P-Fragebogen umfangreiche Daten zur Lebensqualität erhoben. Der wurde im Nutzen-dossier auch transparent dargelegt. Tatsächlich ist der Kritikpunkt des IQWiG vor allem auf die Rücklaufquoten bezogen. Wir sehen, zum Start der Studie, also bei Baseline, hatten wir an Rücklaufquoten das Niveau von ungefähr 70 Prozent erreicht und auch keinen größeren Unterschied zwischen den beiden Armen. Was uns wichtig ist: Die Daten liegen auf jeden Fall vor, sie wurden nur aufgrund dieser Situation mit den Rücklaufquoten vom IQWiG nicht herangezogen. – Der zweite Punkt – –

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Heisser. – Ja, zweiter Punkt.

**Herr Heisser (AstraZeneca):** Ich könnte auch den zweiten Punkt direkt beantworten. – Zu dem patientenerhobenen Endpunkt gehört, wie angesprochen, auch der PRO-CTCAE; das hatten wir in der schriftlichen Stellungnahme erläutert. Der wurde nur in wenigen Ländern erhoben, weshalb insgesamt weniger als 50 Prozent der Patientendaten vorlagen, also deutlich unterhalb der Grenze des IQWiG, dass ab 70 Prozent die Daten einzuschließen wären.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Direkt dazu Herr Vervölgyi, dann Frau Ossevorth und Herr Ehrmann.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Vielen Dank. – Darauf wollte ich kurz eingehen. Herr Heisser, Sie haben gerade gesagt, dass der FACT-P wegen der Rücklaufquoten nicht eingeschlossen wurde. In der Tat ist es so, dass für über 30 Prozent keine Werte eingegangen sind. Auch wenn es gleich verteilt ist, ist es trotzdem ein Problem, was die ITT-Auswertung und die Randomisierung angeht. Ob die aufrechterhalten ist, ist auch noch unklar; deshalb haben wir es nicht herangezogen.

Eine Nachfrage habe ich aber zum PRO-CTCAE, weil Sie gerade gesagt haben, es wären nur 50 Prozent eingeschlossen worden. Sie hatten aber in Ihrer Stellungnahme gesagt, dass das auch nur für wenige infrage kam, also nur wenige Patienten den überhaupt nur erhalten haben, weil es nur für wenige Länder, in denen die Studie durchgeführt wurde, validierte Übersetzungen vom PRO-CTCAE gab. Das bedeutet aber, wenn tatsächlich alle Patienten, für die es validierte Übersetzungen gab, den bekommen haben, hätten wir keinen Randomisierungsbruch. Es wären zwar wenige Patienten, aber es wäre trotzdem eine adäquate Auswertung, wenn von den Patienten wiederum viele den Fragebogen ausgefüllt haben. Können Sie dazu etwas sagen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Heisser, können Sie dazu ausführen?

**Herr Heisser (AstraZeneca):** In der Tat wurde – ich hatte im Sinn – in neun der 20 Länder der Fragebogen erhoben. Der Punkt ist an sich richtig, nur das hätte man dementsprechend auch auswerten können. Nichtsdestotrotz ist diese Regel verletzt, dass wir weniger als 70 Prozent der Studienpopulation abdecken.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Vervölgyi, Sie schütteln mit dem Kopf.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Genau, das wollte ich klarstellen. Die Regeln sind nicht verletzt, weil man dann quasi als großes N die Anzahl der Patienten nehmen muss, die den Fragebogen erhalten haben, und wenn das bezogen auf diese Anzahl über 70 Prozent sind, haben wir damit erst mal kein Problem.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Also, 70 von 30 Prozent würde auch reichen.

**Herr Dr. Vervölgyi:** Richtig, genauso ist es.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Merkste, judex non calculat. Ich hätte auch was Anständiges lernen können. – Frau Teupen, Frage beantwortet?

**Frau Teupen:** Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. – Dann habe ich jetzt Frau Ossevorth, GKV-SV, und danach Herrn Ehrmann, PatV.

**Frau Ossevorth:** Vielen Dank. – Ich muss leider noch mal zu den Taxanen zurück, weil ich im Laufe der mündlichen Anhörung mehrfach gehört habe, dass die Patienten durchaus schon im Vorfeld symptomatisch waren, sprich: Schmerzen hatten. Dann wäre doch gegebenenfalls eine Taxantherapie die richtige Therapie der Wahl. Ja, wir haben hier das Problem, dass viele Patienten schon mit Taxan vorbehandelt sind und man die Retherapie nicht in Gänze mit Kriterien versehen kann oder auch nicht weiß, ob man das machen sollte. Mir geht es aber um das Anwendungsgebiet, und das, was Frau Müller angesprochen hat, um die Übertragbarkeit im deutschen Versorgungskontext, sprich: Es wären symptomatische Patienten gewesen, hätte man die nicht vielleicht sogar auch mit einem Taxan behandelt. Also, meine Frage an die Fachgesellschaften und vor allen Dingen die Frage: Wenn man jetzt Olaparib einsetzt und dieses Anwendungsgebiet sieht – die Patienten sind mit einem neuen hormonellen Antihormon vorbehandelt –, welche würde man mit Olaparib behandeln, welche gegebenenfalls mit einem Docetaxel oder welche vielleicht sogar, auch wenn es jetzt schon kritisch gesehen wird, mit einer Retherapie? Also, das ist auch eine Frage, die beantwortet werden muss: Wo wird das Olaparib nachher eingesetzt? Wird es bei allen Patienten, die eine BRCA-Mutation haben, eingesetzt, unabhängig davon, ob sie ein Taxan hätten bekommen können?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Professor Wörmann, dann Herr Professor Grimm dazu. – Herr Wörmann, wir verstehen Sie nicht.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Entschuldigung. – Frau Ossevorth, es tut mir leid, wenn ich jetzt nachfrage. Es war vielleicht ein bisschen schnell. Am Anfang klang es so, als wenn Sie sagen, jemand, der mit Schmerzen symptomatisch ist, bekommt ein Taxan. Das ist nicht richtig. Ich glaube, der Punkt ist, jemand, der symptomatisch ist – so steht es explizit in der Leitlinie, und Herr Grimm hat das so hineingebracht und darf das vielleicht gleich noch mal erläutern –: Wenn Schmerzen neu auftreten,

dann bedeutet das die Notwendigkeit eines Therapiewechsels. Das heißt nicht automatisch ein Taxan, das könnte ein anderer new hormonal agent oder eine andere Therapie sein. Das heißt nicht per se, dass dann ein Taxan eingesetzt werden muss. Wenn wir jetzt deutlich über alte Patienten reden, kann es durchaus sein, dass ein Taxan überhaupt nie mehr für die infrage kommt, egal, ob sie es vorher bekommen haben oder nicht. Das war das, was wir vorhin versucht haben, etwas zu differenzieren. Diese ganz strikte Regel, das und das läuft so, das machen wir nicht so, wollen wir auch nicht, wollen Sie, glaube ich, auch nicht so haben. Ich sage es ein bisschen rigider, als wir in der Realität vorgehen sollen. Also, wenn ein Patient beispielsweise Abirateron bekommen hat, dann können wir auf Enzalutamid wechseln, wenn er Progress hat, auch bei einem symptomatischen Progress. Das heißt nicht per se, dass er Docetaxel oder ein anderes Taxan bekommt. Habe ich Sie da falsch verstanden?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Ossevorth.

**Frau Ossevorth:** Nein, vielen Dank, Herr Wörmann. – Nein, Sie haben mich da nicht falsch verstanden, das war eine Frage, die ich hier gestellt habe, ob das tatsächlich so ist. Es ging auch zum Teil um asymptomatische oder gering symptomatische Patienten. In welchem Fall würden Sie ein Taxan einsetzen? Würde man bei Symptomatik vielleicht doch eher mit einem Taxan arbeiten? Aber die Frage haben Sie jetzt beantwortet. Die zweite Frage, die ich gestellt hatte: Gerade bei der Konsultationsfassung für die neue S3-Leitlinie spielt dieser Therapiewechsel oder Therapiestrategiewechsel von Abirateron auf Enzalutamid und vice versa die Rolle. Das ist ein Problem, mit dem wir uns aktuell auseinandersetzen müssen. Da hatte ich eigentlich schon so verstanden – zumindest habe ich das so mitgenommen, aber berichtigen Sie mich –, dass dieser Wechsel von Abirateron auf Enzalutamid oder umgekehrt mittlerweile zwar in der Praxis durchgeführt, aber eigentlich nicht mehr gemacht wird. Da stellt sich die Frage: Was ist dann die nächste Therapiekaskade, die man anstreben würde? Zumindest hatte ich die Konsultationsfassung so verstanden, aber berichtigen Sie mich, wenn das so nicht ist.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich mache nur einen ganz kleinen Einwand, dann darf Herr Grimm komplett antworten. Ich glaube, der wichtige Punkt am Anfang ist: Wir schauen nicht nur danach, ob jemand symptomatisch wird, sondern auch, wie rasch die Krankheit progredient ist. Symptomatik ist ein vielfältiges Symptom. Das heißt nicht in jedem Fall, dass es eine explodierende Krankheit ist, sondern es geht mehr ein als nur die Symptomatik. – Herr Grimm, jetzt sind Sie mit dem Therapiewechsel dran.

**Herr Prof. Dr. Grimm (DGU):** Der Therapiewechsel – das habe ich schon gesagt – bezieht sich einerseits auf die Daten der PROfound und der CARD-Studie, wo wir gesehen haben, dass der Therapiewechsel nicht so effektiv ist. Wir haben in einer randomisierten Phase-II-Studie gesehen – – Die unterstützt zumindest, ist sicherlich mehr hypothesengenerierend, dass Abirateron gefolgt von Enzalutamid etwas effektiver ist als umgekehrt. Mit Verweis auf diese randomisierte Phase-II-Studie haben wir Einwände zu der Konsultationsfassung bekommen, die auch adressiert sind. Dieser Wechsel Abirateron/Enzalutamid – – Diese Phase-II-Studie wird in der endgültigen Fassung der Leitlinie aufgenommen sein. Das ist etwas, was im klinischen Alltag passiert. Man muss am Ende immer abwägen, was man tut. Da spielt natürlich die Rolle: Wie schnell ist der Progress? Wie war das initiale Ansprechen auf die Hormontherapie? Letztlich muss der Patient akzeptieren, dass er eine Chemotherapie bekommt. Da sind häufig sehr große Widerstände. Was für den Therapiewechsel noch rein von theoretischen Überlegungen spricht, ist, dass wir gesehen haben, es gibt Untersuchungen zu Resistenzmechanismen. Die Resistenzmechanismen für die Hormontherapien, auch für die neuen Hormontherapien, sind grundsätzlich ähnlich. Man sieht manchmal, wenn Sie von einem Hormonpräparat auf eine Chemotherapie wechseln, dass Sie durch den Wechsel des Selektionsdrucks hinterher wieder Tumorzellen generieren,

die auf die Hormontherapie doch ansprechen. Das hat in der Summe dazu geführt, dass wir als Expertenkonsens einen Wechsel des Therapieprinzips empfohlen haben.

Noch mal zu Ihrer Frage: Das Problem mit PROfound ist, dass hier Patienten von sehr frühem kastrationsrefraktärem Stadium eingeschlossen worden sind, aber offensichtlich ein sehr großer Teil eher spät, weil die doch eine Chemotherapie hatten. Da kommt schon die Frage ins Feld: Wann mache ich eine Docetaxel-Reexposition, oder wann gebe ich Cabazitaxel? Meine persönliche Meinung dazu ist, dass das wegen der Toxizität von Cabazitaxel in Deutschland eine ganz untergeordnete Rolle spielt, die, wie Sie das offensichtlich auch eingeschätzt haben, doch relativ hoch ist. Sie dürfen nicht vergessen, dass, wenn die Patienten weiter hinten in der Therapiekaskade sind, mit ihren Knochenmarksmetastasen, dass wir häufig keine gute Knochenmarksreserve haben. Die Patienten sind, wenn sie schon mal eine Chemotherapie hatten, häufig durch Polyneuropathie belastet. Das spielt aus meiner Sicht eine untergeordnete Rolle. Da sehen wir immer mehr, dass die Patienten Lutetium-PSMA bekommen. Von daher möchte ich für das Olaparib doch eine Lanze brechen. Wir sind froh, dass wir ein neues Therapieprinzip bekommen und dieser Mode-of-Action-Wechsel, den wir hineingeschrieben haben, ist sehr stark in Richtung pro Olaparib zu sehen, weil wir der Auffassung waren – das war letztlich der Konsens in der Arbeitsgruppe, die Herr Wörmann und ich geleitet haben, zu der auch Frau von Amsberg gehört hat –, dass das die weniger belastende Therapie für die Patienten ist und trotzdem sehr effektiv.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Grimm. – Frau von Amsberg, Sie haben sich auch dazu gemeldet. Bitte schön.

**Frau Prof. Dr. von Amsberg (DGHO):** Eine Ergänzung wollte ich gerne noch machen. Wir haben darüber gesprochen, dass die new hormonal agents immer mehr in die Erstlinien in die hormonsensitive Situation rücken. Das heißt, wir bräuchten eigentlich eine randomisiert vergleichende Studie Taxan gegenüber new hormonal agents nach Docetaxel. Diese Studie gibt es in dieser Form meines Wissens nicht. Wir haben aus den Apalutamid-Daten – das ist mir das einzig Bekannte, das in dieser Situation tatsächlich diese zwei Gruppen vergleicht: Taxane versus zweites new hormonal agent – und da haben wir tatsächlich keinen signifikanten Unterschied, was das PFS 2 angeht, wobei die Overall-Response-Rate in dieser Studie nicht angegeben ist. Wenn man da versuchen wollen würde, das irgendwie in einer vernünftigen Studie heranzuziehen und nicht wieder aus allen unterschiedlichen Situationen extrapolieren, dann müsste man streng genommen sagen: Für dieses einzige new hormonal agent scheint es diesen signifikanten Unterschied nicht zu geben, auch wenn das sicher nicht wieder auf alle übertragbar ist, aber das müsste man fairerweise, auch wenn die Khalaf-Daten mit dieser Phase II, mit dieser Abirateron/Enzalutamid – Enzalutamid/Abirateron-Sequenz da sind. Da war streng genommen auch kein Taxan mit drin, wo man sagen könnte: Das hätte aber besser funktioniert, sondern wir denken, dass das so ist, aber es gibt leider diese Sequenzstudien mit CARD und PROfound nur sehr bedingt, wo man sieht, dass das zweite new hormonal agent möglicherweise nicht so gut funktioniert.

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

**Frau Ossevorth:** Ja, Frage beantwortet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** So ganz klar wird es nicht.

**Frau Ossevorth:** Aber es zeigt einmal mehr, dass die patientenindividuelle Therapie hier auch die richtige ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, klar. – Dann habe ich jetzt Herrn Ehrmann, Frau Specht, Herrn Vosgerau, Herrn Bartmann. – Herr Ehrmann, Patientenvertretung.

**Herr Ehrmann:** Die Fragen, die vonseiten der Patienten kommen, sind oft: Ist der genetische Test zuverlässig? Sie versuchen, sich oft auf BRCA testen zu lassen, und dann wird sehr häufig nichts gefunden, weil nur eine Minderheit diese Mutation hat. Dann wird der Test auch abgelehnt, weil der Arzt sagt: Die Metastase müsste punktiert werden, das Risiko wollen wir nicht eingehen. Das heißt, die Verfügbarkeit und Praktikabilität des Testes auf BRCA-Mutation steht bei vielen Patienten noch infrage. Vielleicht könnte man dazu etwas dazu sagen.

Das andere ist, dass es Patientengruppen sind, die bereits sehr früh viszerale Metastasen haben und bei denen das Risiko besteht, BRCA-Mutationen zu tragen. Als alternative Therapie wäre auch ein Low-dose-Taxan, also Docetaxel oder Cabazitaxel in Kombination mit Carboplatin, möglich. Dazu gibt es kleine Studien, die eine Vergleichbarkeit mit Standardverfahren und auch mit Olaparib im Fall der BRCA-Mutation gezeigt haben und im Fall von viszeralen Metastasen in die NCCN-Guideline aufgenommen wurden. Da wäre die Frage: Ist es für bestimmte Patientengruppen schon angedacht, die eventuell schon sehr weit fortgeschritten sind, auch diese Chemokombinationstherapie mit Carboplatin als Alternative zu erwägen? – Danke.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Ich habe drei Fragen herausgehört. Ich fange mit der ersten Frage an, Herr Ehrmann. Ich halte den Test für zuverlässig, aber ich glaube, es muss sichergestellt werden, dass es ein zertifiziertes Labor ist, das das macht. Das heißt, ich weiß nicht, wo man es sonst machen kann. Es gibt in Deutschland das BRCA-Netzwerk. Die haben insgesamt über die Standardisierung von BRCA1- und -2-Testen wirklich einen Riesenschritt nach vorn gemacht und dass das mit aufgenommen werden muss. Wer dort in dem Rahmen getestet wird, der bekommt eine qualifizierte zertifizierte Testung. Dann ist die erste Frage ganz klar mit Ja zu beantworten. Das ist ein zuverlässiger Test.

Der zweite Punkt ist: Carboplatin ja, die Daten kennen wir, ist in der Lastline schon mal eingesetzt worden, ist aber klar off label use, können wir, glaube ich, nicht als Standard definieren.

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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Habe ich eine Frage vergessen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Nein, das war es, Herr Ehrmann? – Das war es. – Frau von Amberg.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Entschuldigung, es war noch die Frage nach der Probe, nach der Biopsie, nach der Gewinnung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, gut, okay.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Es gibt drei Wege. Wir haben hier Keimbahn und somatische Mutation. Das heißt, es könnte Keimbahntestung gemacht werden, gerade wenn es eine familiäre Belastung gibt. Das ist simpel, das geht aus dem Blut. Es kann das Material aus der Prostata genommen werden, dann bleibt nur noch eine kleine Gruppe, bei der Metastasen punktiert werden müssen. Die drei Wege stehen zur Verfügung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke schön. – Ergänzend Frau von Amsberg.

**Frau Prof. Dr. von Amsberg (DGHO):** Da würde ich gerne zur Qualität hinzufügen, dass die Labore, die Herr Wörmann gerade genannt hat, in der Regel angeben, wie viel Tumorzellgehalt sie in der Probe hatten, zumindest auf Nachfrage kann das angegeben werden. Das heißt, daran können Sie zumindest als Facharzt schon ablesen, ob die Qualität dem entsprochen hat, wie sie sein sollte. Dann haben wir Daten dazu, dass ganz offensichtlich BRCA1/2-Mutationen relativ früh und ein frühes Ereignis auch bei somatischen Mutationen im Tumor sind. Das heißt, wenn man früher gedacht hat, dass man in jedem Fall eine Metastasenpunktion forcieren sollte, um die als sogenannte Drivermutation, also als eher im Tumorverlauf entstehendes Ereignis, identifizieren zu können und keine relevante Patientenzahl hier zu verlieren, scheint es doch eher so zu sein, dass das Ereignis relativ früh ist. Je nachdem, mit welchem Pathologen man spricht, ist es durchaus so, dass die Kollegen sagen, dass in Formalin gut fixiertes Gewebe bis zu zehn Jahren zuverlässig auswertbar ist. Das heißt, man kann im Zweifel auch auf das zuvor gewonnene Prostasektomie- oder Prostatastanzbiopsiepräparat zurückgreifen. Dann wird der Pathologe auch angeben, ob das Präparat eine entsprechende Qualität hat und ob entsprechend Tumorzellen vorhanden waren.

Die Daten zu Carboplatin, Cabazitaxel sind tatsächlich im *Lancet Oncology* im Rahmen einer Studie publiziert worden. Da ist eher auf andere molekularpathologische Marker abgehoben worden; das sind das RB1, das PTEN und das P53 als klassische Zellzyklusgene und weniger auf die BRCA-Veränderungen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau von Amsberg. – Ergänzungen, Herr Grimm, oder Haken dran? – Okay. Haken dran. – Dann haben wir Frau Specht. Sie hatten sich schon vor Unzeiten zu einem vorangegangenen Punkt – da ging es um die Taxane – gemeldet. Aber ich glaube, das haben wir mittlerweile ausgelutscht, oder?

**Frau Specht (AstraZeneca):** Das bezog sich auf die PRO-CTCAE. Aber ich glaube, das ist jetzt obsolet. Alles gut.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Alles klar, danke schön. – Herr Vosgerau hier aus der Geschäftsstelle, dann Herr Bartmann, KBV.

**Herr Dr. Vosgerau:** Ich möchte noch einmal bei einem Punkt nachhaken, der schon angesprochen wurde. Es geht um das Thema, inwieweit die Studie PROfound repräsentativ für das Anwendungsgebiet ist. Das Anwendungsgebiet sagt: nach Vorbehandlung mit einer neuen hormonellen Substanz. Das trifft erst mal zwei Therapiesituationen, also sozusagen Firstline und dann die Situation nach Docetaxeltherapie, also die ersten Zulassungen von Enzalutamid und Abirateron betreffend. Wenn man sich die die Taxanvortherapie in der Studie anschaut – das haben wir schon besprochen; ein Großteil ist mit Taxan vortherapiert –, da war das Argument, das passiert auch häufig in der hormonsensitiven Situation. Wenn man sich die Anteile der Taxanvortherapie in der metastasiert kastrationsresistenten Situation anschaut, so liegt die im Interventionsarm bei 60 Prozent und im Prüfarm bei 50 Prozent. Das heißt, die Studie betrifft eigentlich überwiegend die Therapiesituation nach Docetaxel oder auch Cabazitaxeltherapie in kleinen Teilen in der metastasierten kastrationsresistenten Situation und nicht überwiegend die Situation, wo ich den klinischen Stellenwert herausgehört habe, in der Therapieentscheidung neue hormonelle Substanz oder Docetaxel Firstline. Also, da würde mich interessieren – die Frage an die Kliniker: Wie schätzen Sie ein, wie repräsentativ die Daten aus der Studie für die Situation sind, die wahrscheinlich in der Klinik vor allen Dingen die vornehmliche Situation sein wird?



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

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Vielleicht haben wir alle zu schnell geredet. Das war genau das, was Herr Grimm am Anfang gesagt hat, dass schon 60 Prozent Taxane hatten. Das heißt, wir haben in der Tat eine Gruppe von Vorbehandelten. Ist das falsch rübergekommen, oder haben wir die Daten anders gelesen, Herr Vosgerau, als Sie?

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

**Herr Dr. Vosgerau:** Ich glaube, wir haben insgesamt über Vortherapien mit Taxan gesprochen, die in der hormonsensitiven Situation erfolgt sein können. Aber die Studie ist konkret die Vorbehandlung schon in der metastasierten kastrationsresistenten Situation.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Okay. Aber das würden wir nicht getrennt sehen. Das heißt, wenn wir überlegen, ob wir jemanden noch mal behandeln, dann können wir die Vortherapie, zum Beispiel sechs Zyklen Docetaxel, nicht herausnehmen. Aber wenn wir einen der neuen hormonal agents – entweder Apalutamid oder Darolutamid – frühzeitig, also im frühen Stadium, schon vorher einsetzen, dann würden wir das mit hineinrechnen, weil wir davon ausgehen, dass die Resistenzmechanismen dieselben sind.

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

**Herr Dr. Vosgerau:** Mir geht es nicht unbedingt um die Retherapie mit Taxan; das ist vielleicht ein Missverständnis, sondern darum, in welcher Therapiesituation wir sind. Es ist ein Unterschied, ob der Patient bereits metastasiert kastrationsresistent dieses Taxan bekommen hat – diese Patientenpopulation ist vielleicht auch selektiert; höheres Risiko, symptomatisch usw. – oder ob wir in der Therapiesituation sind, ich sage jetzt mal Firstline, und sie haben in dieser Situation noch kein Taxan bekommen.

**Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO):** Formal ist das ein Unterschied, aber klinisch macht das nicht so einen Unterschied. Wir würden die ganze Geschichte mit hineinrechnen. Wir würden keine Reexposition machen, wenn wir vorher schon unter der Therapie einen PSA-Anstieg typischerweise hatten und damit Resistenz gesehen haben. – Jetzt müssten die beiden Kollegen ergänzen. Frau von Amsberg, Herr Grimm, verstehe ich etwas falsch?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, bitte, Frau von Amsberg.

**Frau Prof. Dr. von Amsberg (DGHO):** Was mir im Rahmen dieser Diskussion, um ehrlich zu sein, etwas schwerfällt, ist immer dieses knallharte entweder/oder. Uns geht es um Menschen. Da darf ich ganz emotional aus Behandler Sicht einmal sagen, dass wir eigentlich auch viel in einer Sequenz denken, und natürlich ist unser absolut höchstes Ziel, den Patienten so lange wie möglich Leben mit so viel Lebensqualität wie möglich zu schenken. Bei einem jungen Patienten, der möglicherweise eine Dreier- oder Vierersequenz haben kann, würde ich das nicht als entweder/oder, sondern als eine Frage der Sequenz bei möglichst langer Lebensqualität mit möglichst wenigen Nebenwirkungen sehen. Das wäre doch mein Appell an Sie, da sozusagen aus Patientensicht zu denken, dass wir tatsächlich alle Sequenzen in Betracht ziehen würden, also dass durchaus Docetaxel, Cabazitaxel, ein PARP-Inhibitor und ein new hormonal agent gegeben werden kann, wenn die Patienten jung und fit sind und den Behandlungswunsch haben. Es scheint in diesem Zusammenhang wichtig, zu sein, dass das nicht eine

rein Entweder-Oder-, eine reine Schwarz-Weiß-Entscheidung ist, sondern dass man dem Menschen die Lebensqualität wahren wollen würde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau von Amsberg. – Herr Grimm, Ergänzung?

**Herr Prof. Dr. Grimm (DGU):** Ja, Herr Vosgerau, wenn Sie fragen, wie weit die Studie und die Subpopulation in der Studie die Behandlungsrealität abbildet: Ich glaube, das ist ganz schwer zu beantworten, weil die Entwicklung beim Prostatakarzinom nicht stillsteht. Die ist über die vergangenen Jahre so, dass wir mit den neuen Hormonpräparaten immer weiter nach vorne gerückt sind, während die Rekrutierung für die PROfound-Studie gelaufen ist. Von daher, glaube ich, ist das nicht ganz einfach zu beantworten. Vielleicht noch eine wichtige Information aus der PROfound-Studie: Wenn Sie sich die BRCA-mutierten Patienten anschauen, also die, für die die Zulassung besteht, liegt die Hazard Ratio für die Patienten, die noch keine Taxantherapie hatten, bei 0,3. Die haben also einen sehr großen Benefit. Bei denen, die vorher ein Taxan hatten, liegt sie bei 0,64. Wenn ich auf diese Zahlen schaue, würde das für mich zumindest für die Zukunft dafür sprechen, das relativ früh einzusetzen. In der Regel werden die Patienten heute, wenn sie kastrationsrefraktär werden, schon ein neues Hormonpräparat gesehen haben, und da sehe ich ganz überwiegend auch aufgrund dieser Zahlen den Einsatzpunkt von Olaparib, auch wenn das möglicherweise mehr Patienten während der PROfound-Studie in einer späteren Linie bekommen haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Grimm. – Herr Vosgerau, okay?

**Herr Dr. Vosgerau:** Ja, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann Herr Bartmann, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

**Herr Bartmann:** Vielen Dank. – Meine Frage schließt sich an die Diskussion von gestern zum Pankreaskarzinom an, und zwar zielt sie auf die absolute Häufigkeit der BRCA1/2-Mutationen. Wie viele Patienten profitieren jetzt de facto von den metastasierten Hormonen bei kastrationsresistenten Prostatakarzinompatienten? Als zweite Frage dazu: Wenn keine neue hormonelle Substanz initial gegeben ist, dann kann man das Olaparib später auch nicht einsetzen. Also wird dadurch nicht doch eine gewisse Therapierichtung gebahnt, dass am Anfang eine neue hormonelle Substanz gegeben sein muss, um später das Olaparib einsetzen zu können? Das ist eine Voraussetzung aus der Zulassung resultierend. Dazu hätte ich gern noch eine Information von den Fachgesellschaften. – Danke schön.

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

**Herr Prof. Dr. Grimm (DGU):** Wie ich gerade gesagt habe, ist mittlerweile die Zulassung für die neuen Hormonpräparate im hormonsensitiven Setting und auch im nichtmetastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom. Wir haben einmal die Patienten, die mit Metastasen diagnostiziert worden sind. Die bekommen die neuen Hormonpräparate heute früh, und die, die primär eine kurative Therapie hatten und dann im Grunde genommen ein Rezidiv bekommen, Hormontherapie bekommen, aber noch nicht metastasiert sind zu dem Zeitpunkt, die bekommen dann auch als Erstes im nichtmetastasierten kastrationsrefraktären Stadium ein neues Hormonpräparat. Also, es wird kaum noch Patienten geben, die metastasiert kastrationsrefraktär sind, die noch kein neues Hormonpräparat gesehen haben.

Zur Frage, wie viele Patienten profitieren: Ich denke, die Frage können wir immer nur über onkologische Endpunkte beantworten. Da sehen wir eine relative Verbesserung. Da haben wir schon diskutiert, wie groß die ist mit und ohne, dass wir den Crossover-Effekt herausgerechnet haben. Aber ich glaube, man kann das nicht in Prozentzahlen angeben, das gibt die Statistik einfach nicht her.

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

**Herr Bartmann:** Ja, noch eine Nachfrage. Ich hatte nicht gemeint, wie viele Patienten profitieren, das geht aus der Studie hervor, sondern wie viele der untersuchten Patienten sich als BRCA1/2-positiv erweisen. Also, wie groß ist der Anteil dieser Patienten? Wir haben bei dem Pankreaskarzinom gehört, dass es dort nur ein sehr geringer Anteil ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau von Amsberg.

**Frau Prof. Dr. von Amsberg (DGHO):** Man darf da etwa von um die 10 Prozent ausgehen, je nachdem, welche Untersuchungen Sie zugrunde legen. Man geht davon aus, dass zwischen 20 und 30 Prozent der Patienten einen DNA-Reparaturmechanismusdefekt tragen könnten, und etwa 45 Prozent davon haben eine BRCA2 – das ist die häufigste Veränderung – und etwa 1 bis 2 Prozent eine BRCA1.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Bartmann, das passt auch gestern zu dem Pankreaskarzinom.

**Herr Bartmann:** Ja, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, danke schön. – Dann schaue ich mal in die Runde. Weitere Fragen? Habe ich keine mehr. – Dann würde ich Ihnen, Frau Specht, die Gelegenheit geben, die letzten 75 Minuten zusammenzufassen, und dann gehen wir sofort zum Ovarialkarzinom über. – Frau Specht, bitte.

**Frau Specht (AstraZeneca):** Vielen Dank, Herr Hecken, für die Möglichkeit. Ich glaube, dem lässt sich nicht mehr viel hinzufügen. Wir haben die Bedeutung von Taxanen und die mögliche Therapiesequenz sehr ausführlich diskutiert; von daher keine weiteren Ergänzungen an dieser Stelle von uns. Wir bedanken uns sehr für die Diskussion.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich bedanke mich auch, insbesondere bei den drei klinischen Experten für die Beantwortung der Fragen. Es war sehr spannend, zu versuchen, die Patientengruppen auseinanderzufieseln. Vor diesem Hintergrund, glaube ich, ist das ganz wichtig für die Diskussion, die wir im Nachhinein zu führen haben.

Damit können wir diese Anhörung beenden. Wir müssen jetzt rausgehen, und in zwei Minuten und 40 Sekunden beginnen wir mit dem Ovarialkarzinom. Für diejenigen, die gleich wieder dabei sind: Wir sehen uns! Für den Rest: Schönen Tag noch! Bis dann. Tschüss.

Schluss der Anhörung: 11:12 Uhr