

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Enzalutamid

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 13. Januar 2014
von 13.18 Uhr bis 14.22 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Prof. Dr. Franzen
Herr Dr. Groß-Langenhoff
Frau Bleckmann
Herr Dr. Tuschl

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

Frau Erhardt
Herr Dr. Fleischmann

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

Herr Dr. Erdmann
Frau Reim

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

Herr Prof. Dr. Ludwig
Herr Dr. Spehn

Angemeldete Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Urologie:**

Herr Prof. Dr. Hakenberg (nicht anwesend)
Herr Prof. Dr. Fichtner (nicht anwesend)

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Dr. Dintsios
Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 13.18 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlich willkommen zu unserer mündlichen Anhörung im schriftlichen Stellungnahmeverfahren zu Enzalutamid. Wir haben als Gegenstand des Stellungnahmeverfahrens und auch der heutigen mündlichen Anhörung eine Dossierbewertung des IQWiG, in der das IQWiG für Patienten mit Metastasierung einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen sieht, für Patienten ohne Metastasierung sogar einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen.

Wir haben eine ganze Reihe von Stellungnahmen, die zu dieser Dossierbewertung des IQWiG eingegangen sind, zum einen von Astellas Pharma GmbH, von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, von der Deutschen Gesellschaft für Urologie, von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie, von der Deutschen Krebsgesellschaft, der Arbeitsgemeinschaft Urologische Onkologie innerhalb der Deutschen Krebsgesellschaft und von der Deutschen Gesellschaft für Urologie, von Medac Pharma GmbH, von Janssen-Cilag und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller. Entsprechend zahlreich sind die Teilnehmer an unserer heutigen mündlichen Anhörung. Es sind dies Herr Professor Franzen, Herr Dr. Groß-Langenhoff, Frau Bleckmann und Herr Dr. Tuschl von Astellas, Frau Erhardt und Herr Dr. Fleischmann vom Janssen-Cilag, Herr Dr. Erdmann und Frau Reim von Medac, Herr Ludwig und Herr Spehn von der AkdÄ. Nicht gekommen sind Herr Professor Hakenberg und Herr Professor Fichtner von der Deutschen Gesellschaft für Urologie. Herr Wörmann von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie sowie Herr Dintsios und Herr Rasch vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller sind hier.

Mein Vorschlag wäre, dass Astellas kurz auf die im Wesentlichen im Raum stehenden Fragestellungen eingeht. Tragen Sie bitte nicht Ihre komplette Stellungnahme vor, weil wir die alle zur Kenntnis genommen haben. Für mich ist der entscheidende Punkt, über den wir heute diskutieren müssen, die Frage der Aussagesicherheit der zugrunde liegenden Studien. Darauf will ich Sie aber keinesfalls beschränken. Ich sage nur: Darüber würde ich gern ein bisschen intensiver diskutieren. – Herr Tuschl, beginnen Sie? – Bitte schön.

Herr Dr. Tuschl (Astellas Pharma): Vielen Dank. – Herr Vorsitzender! Meine Damen und Herren! Vielen Dank für Begrüßung und Einführung. In Anbetracht der fortgeschrittenen Zeit möchte ich gleich in medias res gehen und die Punkte aufgreifen, die uns besonders am Herzen liegen. Wir werden dabei nicht sehr ins Detail gehen; denn die Stellungnahme haben Sie alle gelesen.

Zunächst freuen wir uns natürlich, dass das IQWiG einen erheblichen Zusatznutzen für die größere der beiden Subgruppen vorschlägt, die es identifiziert zu haben glaubt. Ob man die Gesamtpopulation wirklich in zwei Subgruppen unterteilen muss, wollen wir später noch thematisieren. Ansonsten haben wir an dieser Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens verständlicherweise nichts auszusetzen. Sie entspricht ziemlich genau der unseren.

Herr Hecken (Vorsitzender): Es kam nicht überraschend, dass Sie das gesagt haben.

Herr Dr. Tuschl (Astellas Pharma): Ich hatte eigentlich nicht vermutet, dass es Sie überraschen könnte, Herr Hecken. – Überrascht hat uns in der Tat die Bewertung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens. Ehrlich gesagt, halten wir die Art und Weise, wie diese erfolgt, nicht für akzeptabel. Das IQWiG bezweifelt, dass Best Supportive Care in der Studie adäquat umgesetzt wurde, und setzt einzig und allein aus diesem Grund die Ergebnissicherheit für alle Endpunkte über die gesamte Studie um eine Stufe herab. Dabei geht das IQWiG von der Kategorie „Hinweis“ aus. Das heißt, a priori wird somit für jeden Endpunkt die Ergebnissicherheit „Anhaltspunkt“ als die maximal erreichbare Kategorie

vorgegeben, und zwar unabhängig davon, wie hoch das Verzerrungspotenzial des Endpunkts war, unabhängig von Überlegungen, ob BSC, also Best Supportive Care, einen Endpunkt überhaupt theoretisch hätte beeinflussen können, unabhängig von der Gleichgerichtetheit der Effekte über verschiedene Endpunkte in einer Endpunktkategorie hinweg und unabhängig von den jeweils erzielten p-Werten, und das, wohlgemerkt, für jeden Endpunkt und auch bezogen auf die Vergleiche zwischen Behandlungs- und Placebogruppe, obwohl Best Supportive Care Bestandteil der Therapie in beiden Armen war und somit die Gruppenvergleiche nicht einmal – hypothetisch angenommen – durch eine mangelhafte Umsetzung von Best Supportive Care hätten systematisch beeinflusst werden können. Hier drängt sich uns wirklich die Frage auf: Ist das noch angemessen und verhältnismäßig? Bevor wir uns aber dieser Frage zuwenden, schauen wir zunächst einmal, warum das IQWiG an der korrekten Umsetzung von Best Supportive Care zweifelt.

Anstelle einer wirklichen Begründung wird eine logische Ableitung gegeben. Die Schmerzmedikation wäre für die ersten 13 Therapiewochen im Studienprotokoll zu ungenau und zu restriktiv festgelegt gewesen. Abweichungen von diesen Festlegungen hätten einen gewissen Aufwand für die Studienärzte bedeutet. Schlussfolgerung, nachzulesen auf Seite 12 des IQWiG-Berichts:

Anhand dieser Informationen blieb unklar, ob für die Patienten in diesem Zeitraum eine adäquate Schmerztherapie gewährleistet war.

Zunächst einmal möchten wir feststellen, dass es sich dabei um reine Spekulation handelt. Es gibt keinen einzigen positiven Indikator in den Daten oder sonst im Studienbericht, der diese Argumentationskette nahelegen würde. Ganz im Gegenteil: Bereits im Studienbericht wird darauf hingewiesen, dass die Patienten im Placeboarm, wie zu erwarten, mehr Schmerzmittel als die Verumpatienten erhalten haben. Warum es in den ersten 13 Studienwochen nicht so gewesen sein sollte – denn nur diese Konstellation würde eine Verzerrung des Gruppenvergleichs zugunsten von Enzalutamid zumindest hypothetisch denkbar erscheinen lassen –, bleibt das Geheimnis des IQWiG. Quasi aus dem Nichts wird ein gänzlich unplausibler Sachverhalt konstruiert und zur Bewertungsgrundlage gemacht. Für Astellas ist das nicht nachvollziehbar.

Das IQWiG unterstellt außerdem implizit – möglicherweise war ihm das gar nicht so bewusst –, dass sich die Studienärzte unethisch verhalten haben. Übersetzt bedeutet die vorgebrachte Argumentationslinie nämlich, es würde der Verdacht bestehen, die Ärzte hätten quasi aus Bequemlichkeit den Patienten eine eigentlich indizierte Schmerzmedikation vorenthalten. Oder mit anderen Worten: Die Patienten mussten mehr leiden als unbedingt notwendig, weil sie an der Studie teilgenommen haben. Diese Unterstellung, die nun leider in der Welt ist, möchten wir im Namen unserer Studienärzte hiermit zurückweisen. Es gibt, wie gesagt, keinerlei Indiz dafür, dass es tatsächlich so gewesen sein könnte.

Mit der Stellungnahme haben wir Daten zur verabreichten Schmerzmedikation in den ersten 13 Studienwochen nachgereicht. Aus heutiger Sicht wäre es freilich besser gewesen, diese Daten bereits mit dem Dossier vorzulegen. Aber, wie gesagt, wir waren gar nicht auf die Idee gekommen, zur Schmerztherapie in den ersten 13 Wochen könnten Bedenken entstehen. Wir hoffen jedenfalls, dass wir mit den zusätzlichen Daten das IQWiG überzeugen können, dass seine Befürchtungen unzutreffend sind und Best Supportive Care in der Studie so umgesetzt wurde, wie es sein sollte.

Daraus ergibt sich zwingend, dass die pauschale Herabsetzung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens über die gesamte Studie hinweg rückgängig zu machen ist. Wenn aber die pauschale Herabstufung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens rückgängig gemacht wird, bleibt die Frage: Ist die richtige Bewertung Beleg oder Hinweis? Im Methodenpapier 4.1 des IQWiG, das zum Zeitpunkt der Erstellung unseres Dossiers noch nicht vorlag, nennt das IQWiG Kriterien, deren Erfüllung im Aus-

nahmefall die Ableitung eines Beleges erlauben soll, auch wenn lediglich eine einzige Studie vorliegt. Diese Kriterien erfüllt unsere AFFIRM-Studie. Wir möchten das jetzt nicht im Detail begründen, da unser Verband, der vfa, dies in seiner Stellungnahme, die wir vorab sehen durften, ausführlich und überzeugend getan hat. Wir halten deshalb daran fest, dass die richtige Bewertung der Ergebnissicherheit „Beleg“ lauten müsste.

Eine nächste Anmerkung betrifft den Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die viszerale Metastasierung beim Endpunkt Gesamtüberleben. Das IQWiG wollte hier die Ergebnissicherheit aufgrund dieses Hinweises nochmals herabstufen. Das ging aber in der Gruppe mit den viszeralen Metastasen nicht, da als Folge der bereits vorher erfolgten Herabstufungen sowieso nur noch „Anhaltspunkt“ übrig geblieben war.

Was also tun, da es bei der Ergebnissicherheit keine schlechtere Kategorie als „Anhaltspunkt“ mehr gibt? Also wurde das Ausmaß des Zusatznutzens um eine Stufe herabgesetzt. Wir haben in der Firma länger diskutiert, zugegebenermaßen nicht ganz ernst gemeint, ob „Quantensprung“ hierfür ein passender Terminus sein könnte. Von einem solchen Vorgehen, von der Wahrscheinlichkeit zum Ausmaß des Zusatznutzens zu wechseln, hatten wir bislang weder gehört noch irgendetwas gelesen. Wir glauben auch nicht, dass ein solches Vorgehen zulässig ist. Nach unserer Lesart der G-BA-Verfahrensordnung und der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung sind Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens unabhängig voneinander festzustellen. Ein Wechsel der Kategorien verbietet sich demnach von selbst.

Wir gehen aus diesem Grunde davon aus, dass die Daten einen Zusatznutzen beim Gesamtüberleben in der Subgruppe der Patienten mit viszeraler Metastasierung belegen. Das wird später für die Aggregation der auf Endpunktebene erzielten Ergebnisse zum Gesamturteil wichtig. Des Weiteren lässt es die erfolgte Unterteilung der Patienten in Subgruppen als nicht mehr notwendig erscheinen. Der zu treffende Beschluss des G-BA müsste sich demnach allein auf die Gesamtpopulation beziehen.

Nun ein paar Worte zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Wieder einmal fällt diese bei der Bewertung durchs Raster. Das IQWiG meint, die Daten wären nicht verwertbar. Wir haben in der Stellungnahme schon geschrieben, dass und warum wir dies nicht für sachgerecht halten. Wie kann es eigentlich sein, dass ein Konstrukt, dem von allen Seiten so große Wertschätzung entgegengebracht wird – auch wir halten die Lebensqualität für eminent wichtig –, bei der frühen Nutzenbewertung regelmäßig in Bausch und Bogen durchfällt? Nur ganz selten hat die Lebensqualität bei den vielen Bewertungen, die mittlerweile abgeschlossen sind, eine ausschlaggebende Rolle gespielt, also bei weitem nicht in dem Ausmaß, das ihrer Bedeutung entsprechen würde. Sind es wirklich nur die vielen vermeintlichen Mängel, die das IQWiG jeweils in den Herstellerdossiers zu finden glaubt, oder ist mit dieser Zielgrößenkategorie etwas Grundsätzliches nicht in Ordnung? Das IQWiG hat der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sogar sein letztes Herbstsymposium gewidmet. Die *Ärzte Zeitung* hat einen Bericht darüber mit „Denn sie wissen nicht, was sie tun“ überschrieben und dabei berichtet, dass die Frage: Wissen wir, was wir tun?, ursprünglich vom Veranstalter, also dem IQWiG selbst, gestellt worden war.

Das Konzept der Lebensqualität und insbesondere seine Rolle in der frühen Nutzenbewertung bedürfen unserer Ansicht nach einer gründlichen Analyse. Denn ganz offensichtlich sind die Anforderungen gar nicht hinreichend klar und verständlich ausgearbeitet. Hier würde ich mir konkretere Vorgaben durch den G-BA wünschen, was wie gemessen und im Dossier dargestellt werden soll, um dann auch bewertungsrelevant werden zu können.

Lassen Sie mich ein Beispiel nennen. Bei terminal krebserkrankten Menschen soll die Lebensqualität unabhängig von Morbidität und Nebenwirkungen gemessen werden, da die Methodik erfordert, dass Endpunkte für verschiedene Endpunktkategorien nicht doppelt gezählt werden dürfen. Es ist im Grunde evident, dass das überhaupt nicht funktionieren kann. Wovon soll die Lebensqualität eines onkologischen Patienten abhängen, wenn nicht von seiner Symptomatik und den Nebenwirkungen seiner Therapie? In unserem Dossier haben wir die gemessenen Schmerzparameter unter der Morbidität dargestellt. Ich glaube, niemand wird bestreiten wollen, dass die Zeit bis zur Schmerzprogression oder die Änderung der Schmerzintensität als Maß der Lebensqualität interpretiert werden könnten. Ich möchte erinnern, dass in den beiden genannten Größen ein Zusatznutzen für Enzalutamid auch vom IQWiG anerkannt worden war.

Was ist also von dem Argument zu halten, dass ein Endpunkt nur für eine Zielgrößenkategorie gewertet werden darf, um nicht doppelt gewichtet zu werden? Das erscheint intuitiv plausibel, ist aber meines Wissens nirgendwo schriftlich festgehalten. Des Weiteren ist die Zusammenführung der endpunktbezogenen Ergebnisse zum Gesamturteil über das Produkt nach wie vor nicht ganz klar, das heißt methodisch nicht aufgearbeitet und ziemlich intransparent.

Wir glauben, dass auch hier viele implizite Wertungen eingehen und bestimmte Endpunkte offensichtlich als entscheidungsrelevanter als andere angesehen werden. Was würde dagegen sprechen, Endpunkte, die sich für mehrere Bewertungskategorien qualifizieren, mit größerem Gewicht in die Bewertung eingehen zu lassen? Das wäre zumindest ein kleiner erster Schritt bei der Objektivierung der Ergebnisaggregation.

Vor diesem Hintergrund sagen wir, dass Enzalutamid die gesundheitsbezogene Lebensqualität verbessert, indem es sich positiv auf die zu ertragende Schmerzlast des Patienten auswirkt. Dies ist additiv zu dem durch den Erfassungsbogen FACT-P dargestellten Effekten zu sehen, die das IQWiG aus statistischen Überlegungen nicht anerkannt hat.

Zum Schluss noch ein Blick auf die Nebenwirkungen. Dabei hat uns das IQWiG in seiner Bewertung bei der Auswertung sozusagen Naivität unterstellt. Dem möchten wir nicht einmal widersprechen. Wir haben vielmehr die Kritik konstruktiv aufgegriffen und die Daten zusätzlich auf die vom IQWiG vorgeschlagene Weise, nämlich durch Time-to-Event-Analysen, analysiert und die Ergebnisse mit der Stellungnahme eingereicht.

In allen relevanten Endpunkten zeigt sich dabei ein erheblicher Zusatznutzen für Enzalutamid. Wir finden, das ist durchaus bemerkenswert, weil in der Studie Enzalutamid mit Placebo verglichen war. Das heißt, bei einer pharmakologisch aktiven Substanz treten bei schwerkranken Menschen deutlich später und auch nicht häufiger schwere bzw. schwerwiegende unerwünschte Ereignisse als unter Placebo auf.

Meine Damen und Herren, wenn Sie all diese Punkte, die ich heute hier genannt habe, in Gedanken nochmals Revue passieren lassen, werden Sie verstehen, wie wir zu unserer Einschätzung des Zusatznutzens von Enzalutamid gekommen sind. Wir hatten sie bereits so in das Dossier geschrieben und sehen keinen Grund, sie aufgrund der IQWiG-Bewertung zu revidieren. Das haben wir in unserer Stellungnahme umfassend begründet. Unsere Einschätzung war, ist und bleibt: Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen in der Gesamtpopulation.

Jetzt habe ich viel geredet. Herr Vorsitzender, meine Damen und Herren, ich hoffe, ich habe Ihre Geduld nicht überstrapaziert. Herzlichen Dank, dass Sie mir ausreichend Zeit eingeräumt haben, meine Gedanken hier vorzutragen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Tuschl. Es ist selbstverständlich, dass jedermann ausreichend Zeit bekommt, um seine Position darzustellen. Ich möchte nur, ohne eine Grundsatzdiskussion befördern zu wollen, sagen, dass Lebensqualität für uns kein Konstrukt oder sonst irgend etwas ist, sondern ein sehr wichtiger Parameter und es hier nicht um die Frage geht: Sind Lebensqualität oder Verbesserung der Lebensqualität relevant oder nicht?, sondern um die Frage: Haben Sie Daten vorgelegt, die aussagekräftig sind, um daraus Schlussfolgerungen zu ziehen? Man braucht nicht in einen Grundsatzdiskurs über die Frage: Denn sie wissen nicht, was sie tun, oder: Sie wissen doch, was sie tun, zu ziehen. Denn mich interessiert überhaupt nicht, unter welchem Obersatz irgendwelche Herbstsymposien, wenn auch von bedeutenden Institutionen, stattfinden. Gerade im Verlauf dieser Woche findet ein Gespräch mit der DGHO statt, wo es auch um die Frage geht: Wie kann man Lebensqualität methodisch in messbare und belastbare Kriterien bringen, dass es am Ende belastbar ist? Dass hier nicht nur das IQWiG derjenige ist, der möglicherweise Dinge anders sieht als Sie, kann man wunderbar sehen, wenn man sich die Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft ansieht, die nicht etwa sagt: Lebensqualität ist nicht gemessen, sondern die sagt: Es gibt verzerrte Daten zur Lebensqualität und wenige Daten, und deshalb ein Fragezeichen hinter die Belastbarkeit setzt. Im Gegensatz dazu sagen DGHO und Herr Wörmann, die Daten sind ausreichend, sie sind belastbar. Insofern, glaube ich, bringt es nicht viel, über den Grundsatz zu sprechen, sondern eher über die Frage: Haben wir im konkreten Fall belastbare Punkte, über die wir reden können?

Ich würde an dieser Stelle gerne ansetzen – ich weiß, dass Herr Ludwig weg muss, Herr Spehn aber noch hier bleibt –, weil es Lebensqualität anspricht, und der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft kurz Gelegenheit geben, ihre Position darzustellen. Das ist mir auch deshalb wichtig, weil die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft einen Punkt anspricht, zu dem Sie, Herr Tuschl, sehr breit argumentiert hatten. Die Arzneimittelkommission sagt nämlich, dass die in der AFFIRM-Studie angewendete Schmerztherapie den medizinischen Standards entspricht. Das war eine Fragestellung, über die auch Dissens bestand. Vielleicht kann man das schon abräumen. Das waren zwei Punkte, die hier eine Rolle gespielt haben. Wer möchte von der Arzneimittelkommission das Wort ergreifen? – Herr Spehn, bitte.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Nach der Schilderung von Onkologen haben wir ein neues Problem, das ein Luxusproblem ist: In den letzten zweieinhalb Jahren sind beim Prostatakarzinom vier Substanzen hinzugekommen, die alle eine Verlängerung des Überlebens zeigen. In den zehn Jahren davor ging das nur sehr träge. Ein wesentliches Problem wird sein, eine Reihenfolge und eine Wichtung sowie Algorithmen für den Therapieeinsatz zu finden. Enzalutamid ist eine dieser vier Substanzen aus den letzten zweieinhalb Jahren zur Therapie des kastrationsresistenten metastastierten Prostatakarzinoms, das vorbehandelt ist. Nur eine Studie steht zur Bewertung zur Verfügung, die AFFIRM-Studie. Sie wurde genannt. Das Ganze war 2009 bis 2010 rekrutiert worden. Da war Cabazitaxel noch nicht zugelassen, da war das Abirateron noch nicht zugelassen, und das Alpharadin ist erst vor einigen Wochen dazugekommen. Es gab für diese Patientengruppe keine Therapieoption mit nachgewiesener Überlebenszeitverlängerung. Von daher ist die Kontrollgruppe mit bester symptomatischer Behandlung adäquat. Klammer auf: Man hätte sich auch vorstellen können – das macht auch eine Gruppe beim Cabozantinib –, Mitoxantron/Prednison zu nehmen; das hat einen symptomatischen Effekt, wirkt also auf die Morbidität, ohne das Überleben zu verlängern, oder auch, was einige machen, simple Prednisontherapie.

Die Kontrollgruppe mit Best Supportive Care ist adäquat, aber gerade bei der Symptomtherapie hätte man sich eine andere Kontrollgruppe denken können.

Die Einschlusskriterien sind adäquat, die Endpunkte klar und sinnvoll, primär Overall Survival, dann die Schmerzintensität, Zeit bis zum Skelettereignis, der Lebensqualitätsbogen, Schmerzeffekt natürlich nur bei den 30 Prozent mit einer signifikanten Schmerzsymptomatik mit einem Score von mindestens 4.

Um zur Schmerztherapie zu kommen. Wir waren uns in der AkdÄ-Gruppe einig, dass die vorgegebene Schmerztherapie mit einem Langzeitopiat, als Basis mit einem schnell wirkenden Morphinpräparat gegen Durchbruchschmerz und gegebenenfalls mit einem nichtsteroidalen Antirheumatikum der gängigen Praxis und der Empfehlung entspricht. Daraus würden wir keine Herabsetzung der Wahrscheinlichkeit ableiten.

Die getrennte Auswertung von Patienten mit viszeraler und nichtviszeraler Metastasierung haben wir intensiv diskutiert und empfanden sie als problematisch. Es ist eine Post-op-Analyse und als solche nicht indikativ. Der fehlende Beleg für einen Vorteil im Überleben in der Enzalutamid-Gruppe ist eher durch die kleine Zahl – es waren nur 20 oder 25 Prozent – bedingt als durch ein Fehlen. Aber die Hazard Ratio liegt bei den Patienten mit einer viszeralen Metastasierung bei 0,78; deutlich günstiger ist sie bei nichtviszeraler Metastasierung mit 0,57. Somit meinen wir im Ergebnis, auch aus der klinischen Erfahrung, dass die Patienten mit einer viszeralen Metastasierung schlechter fahren und eher welche sind, die auf eine Zytostatikatherapie qualifizieren. Im Ergebnis sind wir uns einig. Wir haben uns gefragt, was jetzt passiert. Wird durch die Aufteilung in viszeral und nichtviszeral die eine Gruppe von „beträchtlich“ nach „erheblich“ hochgestuft oder umgekehrt die andere von „erheblich“ nach „beträchtlich“? Das steht jetzt nicht dran. Aber wir können mit dieser Unterscheidung im Ergebnis leben.

Die Ergebnisse wurden bereits genannt: im Gesamtkollektiv eine Überlebenszeitverlängerung um fast fünf Monate, Verminderung der Morbidität als wesentlicher Teil der Lebensqualität, längere Zeit bis zur Skelettprogression und Verringerung der Schmerzintensität, auch Verlängerung der Sekundärparameter wie progressionsfreies Intervall. Die Toxizität wird von uns als akzeptabel angesehen. Die unerwünschten Ereignisse waren im Trend sogar ein Stück niedriger als in der Placebogruppe. Zu beachten ist die zentralnervöse Toxizität mit Krämpfen und, was wir selbst einmal gesehen haben, mit Halluzinationen, aber insgesamt eine überschaubare Toxizität.

Also: Stärken des Präparats sind relevante Lebenszeitverlängerung, relevante Morbiditätsminderung und eine überschaubare Toxizität. Eine gewisse Einschränkung hätte sein können, dass nur Patienten mit einem relativ guten Allgemeinzustand da waren. Aber die Analyse ergibt keinen Anhaltspunkt für eine Effektmultiplikation, sodass das in das Ergebnis nicht hineinspielt. Bedauerlich ist, dass wir bei dieser Erkrankung keine Biomarker haben. Es gibt die Rezeptormutationen, die auch für Enzalutamid zu Resistenzen führen können. Es wäre schön, wenn in den nächsten Jahren etwas herauskäme, um vorhersagen zu können, ob ein Patient eher zu der Nonrespondergruppe gehört oder ansprechen wird.

Der wichtigste Bedarf liegt in vergleichenden Studien zu den Mitbewerbern, insbesondere zum Abirateron. Da ist im Augenblick eine Unsicherheit, in welcher Reihenfolge die Medikamente einzusetzen sind und welches als Erstes zu wählen ist.

Zusammenfassend stimmen wir im Ergebnis mit den genannten Einschränkungen der Bewertung durch das IQWiG zu.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Ich darf ganz kurz ergänzen, weil Sie mich direkt angesprochen haben, Herr Hecken. – Ich glaube, der Formulierung, die Sie uns zur Lebensqualität und zu den Patient Reported Outcomes gemacht haben, ist inhaltlich völlig zuzustimmen. Nur müssten Sie sich Ihre eigenen Daten noch einmal gründlich anschauen. Dann werden Sie sehen, dass Sie diese Daten über-

haupt nur für Untergruppen haben. Man kann sich sicherlich darüber streiten, wie dieser FACT-P-Bogen validiert ist. Aber auch da haben Sie nur für eine Untergruppe Daten. Letztlich haben Sie für diese fünf Domänen nur für einen Bruchteil Daten. Das heißt, Sie haben zwar die Dinge erhoben, aber letztlich reicht die Zahl der Patienten, die eine komplette Erfassung im Rahmen Ihrer AFFIRM-Studie bekommen haben, bei weitem nicht aus, um eine aussagekräftige Beurteilung für die patientenrelevanten Parameter zu treffen. Außerdem weiß jeder, der einen Patienten mit fortgeschrittenem Prostatakarzinom behandelt, dass der Schmerz ein ganz wesentlicher Parameter ist – das ist unbestritten –, dass es aber auch andere Parameter gibt, die als Symptome für den Patienten durchaus relevant sind. Von daher ist das hohe Verzerrungspotenzial, das das IQWiG in seinem Dossier beschrieben hat, absolut nachvollziehbar. Wir haben uns dem auch angeschlossen. – Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Ludwig, herzlichen Dank, Herr Spehn.- Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Herr Tuschl, Sie haben eine ganze Reihe von Punkten vorgebracht. Ich denke, das müssen wir im weiteren Verlauf der Anhörung besprechen. Ich möchte zunächst nur auf ein paar wesentliche Aspekte eingehen, zuerst einmal auf unsere Einschätzung bezüglich der Best Supportive Care. Zunächst möchte ich klarstellen, dass wir diese Einschätzung nicht aus dem Nichts getroffen haben, sondern dass wir uns Ihre Studie und Ihr Dossier im Detail angeschaut haben, auch in das Studienprotokoll und in den CRF hineingegangen sind. Die Unsicherheit ist genau aus dieser detaillierten Betrachtung für uns entstanden. Es ist aus dem Studienprotokoll auch im Vergleich zum Studienbericht nicht eindeutig klar geworden, wie die Festlegung der Therapien in verschiedenen Patientengruppen, also solche mit und ohne Schmerztherapie am Beginn der Studie, erfolgt ist. Im CRF gab es überhaupt keine Dokumentation zu dieser geplanten Schmerztherapie. Das macht es für uns schwierig, einzuschätzen, wie das im Verlauf der Studie weitergegangen ist.

Es ist in diesem Therapiegebiet auch nicht unplausibel – darauf hat Herr Ludwig eben hingewiesen –, in einer Patientengruppe, in der die Schmerzsymptomatik eine im Vordergrund stehende Symptomatik ist, der Frage: Ist die Schmerztherapie in dieser Studie adäquat durchgeführt worden? eine hohe Bedeutung zuzumessen, auch auf das gesamte Ergebnis der Studie. Sie haben infrage gestellt: Welche Endpunkte kann das betreffen, über den Schmerz hinaus? Da ist sicherlich die Lebensqualität, da ist auch die Abbildung von unerwünschten Ereignissen in der Studie. Ich möchte nicht zuletzt darauf hinweisen, dass es auch Daten gibt, die zeigen, dass eine adäquat durchgeführte Best Supportive Care durchaus Überlebenseffekte hat. Insofern halte ich es nach wie vor für adäquat, die Unsicherheit, die wir in diesem Punkt haben, für alle Endpunkte in Betracht zu ziehen.

Es ist richtig – das sehen wir auch so –, dass die Möglichkeit, die Sie geben, ein lang wirksames narкотisches Schmerzmittel, ein Medikament für Durchbruchschmerz und ein NSAID zu geben, grundsätzlich eine adäquate Therapie darstellt. Wie gesagt, für uns ist unklar geblieben, wie das in der Studie in verschiedenen Patientengruppen anzupassen war. Ich möchte klarstellen, dass wir den Prüfärzten kein unethisches Verhalten unterstellen. Vielmehr gibt es in einer Studie immer die Möglichkeit für die Prüfärzte, wenn einem Studienprotokoll nicht gefolgt werden kann – ein Studienprotokoll ist dafür da, dass ihm gefolgt wird –, Patienten aus der Studie herauszunehmen, um eine adäquate Therapie sicherzustellen. Das ist in der Studie auch passiert. Es sind Patienten herausgenommen worden, aus Protokollgründen.

Vielleicht so viel zu der Frage der Einschätzung der Unsicherheit der Schmerztherapie.

Als zweiten Punkt möchte ich das Ergebnis bei der Subgruppe der Patienten mit viszeraler Metastasierung ansprechen. Den Wechsel von der Ergebnissicherheit zum Ausmaß haben wir genau nicht

vorgenommen, sondern wir waren in der Situation, dass wir aus unserer Sicht lediglich einen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen hatten. Wenn man eine sehr hohe Unsicherheit weiter herabstufen muss, hat man irgendwann keinen Nachweis mehr für einen Effekt. Wir sind zu diesem Ergebnis nicht etwa durch einen Switch von der Ergebnissicherheit zum Ausmaß gekommen, sondern haben die aus unserer Sicht sehr geringe Ergebnissicherheit tatsächlich noch einmal heruntergestuft.

Zuletzt möchte ich ganz kurz auf die Lebensqualität eingehen. Wir haben die Daten natürlich nicht in Bausch und Bogen durchfallen lassen, sondern wir haben uns angeschaut, welche Daten Sie vorgelegt haben. Das ist im Wesentlichen der Punkt, den auch Herr Ludwig angesprochen hat. Wir haben nur für einen Bruchteil von Patienten Daten zur Lebensqualität aus der Studie. Aus einer derartigen Aussage sind keine validen Aussagen zu diesem Endpunkt möglich. Deshalb ziehen wir diese Daten auch nicht heran.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wieseler. – Herr Professor Franzen dazu.

Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma): Dazu und vielleicht auch zur Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Denn wenn wir jetzt eine zu große Lücke machen, leidet der Zusammenhang.

Vielleicht kurz einen Hinweis. Natürlich hätte man in der Studie eine andere Vergleichstherapie wählen können – ich stimme Ihnen zu –, Steroide oder Mitoxantron. Aber ich möchte darauf hinweisen, dass in dieser Studie genau die Vergleichstherapie verwendet worden ist, die der G-BA in seiner Beratung uns gegenüber als die adäquate Vergleichstherapie festgelegt hat. Dort ist in der Beratung Best Supportive Care ohne obligate Steroide als Best Supportive Care festgehalten worden. Das ist die Vergleichstherapie, die der G-BA gesehen hat.

Bei der Frage, ob ein Patient mit einer viszeralen Metastasierung eher für Abirateron oder Enzalutamid oder eine Chemotherapie qualifiziert, haben Sie natürlich recht. Aber wir müssen im Hinterkopf behalten, dass es sich hier um eine Patientenpopulation handelt, die bereits eine Chemotherapie bekommen hat und unter einer Chemotherapie progredient gewesen ist. Der G-BA hat uns gegenüber in dieser Beratung gerade die Gruppe der Rechallenge-Therapie, die im vorausgegangenen Verfahren so heftig diskutiert worden ist, fallen gelassen, sodass sich im Prinzip, wenn man die Sichtweise des G-BA als Vergleichstherapie heranzieht, für die Patienten mit viszeraler Metastasierung nicht unbedingt eine sofortige Zweitchemotherapie im Sinne einer Rechallenge anbieten würde. Dann wäre man – Sie haben es gesagt – im Jahre 2010/2011 in einer Situation, wo der Patient gar keine Therapieoption mehr hat. Das hat sich, wie Sie gesagt haben, in den letzten zwei Jahren verändert.

Noch ein letzter Satz zu der Frage der adäquat umgesetzten Schmerztherapie. Frau Wieseler hat gerade gesagt, das sei in der Studie passiert. Patienten seien herausgenommen worden, weil sie gegen Medikationen verstoßen haben. Das ist so der Fall. Das ist in jeder Studie der Fall. Ich habe deswegen die Zahlen extra herausgesucht. Im Verumarm sind es 56 Patienten, das sind genau 7 Prozent, und im Placeboarm oder im reinen Best-Supportive-Care-Arm 22 Patienten, das sind 5,5 Prozent, wegen jeglicher Medikationsverstöße; es gab noch andere Medikamente, die im Rahmen der Studie nicht genommen werden können. Das heißt, selbst wenn es zu einem Ausschluss von Patienten aufgrund des Wechsels der Schmerzmedikation gekommen wäre, was Sie als Kriterium für die hohe Unsicherheit der Studie heranziehen, ist es ein so geringer Prozentsatz, dass wir nicht davon ausgehen, dass das einen relevanten Einfluss auf alle Parameter der Studie einschließlich des Überlebens hat. – Nur so viel dazu.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Franzen. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich habe einen Punkt zu viszeral vs. nonviszeral, was für die Bewertung wichtig ist. Wir haben im Sommer für die S3-Leitlinie Prostatakarzinom dieselbe Studie angesehen. Das ist auch extern validiert worden. Da ist kein Unterschied als signifikant gesehen worden. Zumindest ist es nicht so bewertet worden, dass es prospektiv für eine Leitlinienempfehlung relevant gewesen wäre. Ich sehe, dass man das post-op so analysieren kann. Die Daten sind da. In der Leitliniengruppe ist entschieden worden, dass wir keine Unterscheidung für Patienten mit viszeraler vs. nonviszeraler Metastasierung machen, sondern sagen: Grundsätzlich ist Enzalutamid dafür geeignet.

Zum Vergleich der Präparate ist es fast so, wie Sie sagen, Herr Spehn, außer dass heute eigentlich nur noch Cabazitaxel die Vergleichstherapie ist. Denn Abirateron – das haben Sie als Nutzenbewertung gehabt – ist inzwischen vor Chemotherapie zugelassen. Die Mehrzahl der Männer bekommt das vorher. Das heißt, es fällt später nicht mehr an. Alpharadin geht nur für Knochenmetastasen. Der Vergleich wäre also Cabazitaxel.

Das mit der Lebensqualität will ich nicht hochspielen. Es ist schade, dass das nicht bewertet worden ist. Ich sehe schon, Sie sagen, es sind kleine Gruppen. Trotzdem sind es 630 Fragebögen. So ganz wenig Daten sind es auch nicht. Zumindest steht im Bericht, dass es so ist. Es wäre gut, wenn man hineinschauen würde. Es ist mehr, als in vielen anderen Studien an Daten da ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Zentner.

Frau Dr. Zentner: Ich habe zu dem ganzen Komplex BSC, Schmerztherapie und dem Endpunkt Knochenschmerz ergänzende Fragen. Es geht in zwei Richtungen. Das eine zielt auf die Frage, dass in Ihrer Studie eine nicht unerhebliche Anzahl an Patienten Knochenmetastasen hatte. Wenn ich das richtig nachvollziehen konnte, sind nicht alle mit Bisphosphonaten behandelt worden. Wie ist das in dem ganzen Komplex adäquate Schmerztherapie einzuordnen in der Konstellation Knochenmetastasen?

Die zweite Frage schließt speziell an den Endpunkt Knochenschmerz an. Wenn ich es richtig verstehe, setzen sich skelettbezogene Metastasen aus verschiedenen Endpunkten zusammen. Können Sie uns genauer erläutern, was „Änderung der antineoplastischen Therapie zur Behandlung von Knochenschmerzen“ genau meint? Wie wurde der operationalisiert? Was genau steckt dahinter?

Herr Hecken (Vorsitzender): Wer möchte beantworten? – Herr Franzen.

Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma): Ich fange mit den Bisphosphonaten an. Bisphosphonate wurden in der Studie als Teil der Best Supportive Care angesehen. Es war eine Einschränkung: Um einigermaßen eine Vergleichbarkeit der Gruppen gewährleisten zu können, war gefordert, dass die Patienten bei Studieneinschluss vier Wochen konstant auf einer Bisphosphonattherapie gewesen sein sollten. Im weiteren Verlauf der Therapie war, weil das Teil von Best Supportive Care ist, es dem Arzt überlassen, ob er die Bisphosphonattherapie weiter fortführt oder nicht. Sie haben natürlich recht, Best Supportive Care hat einen Einfluss auf die Lebensqualität und auf den Schmerz des Patienten, aber das ist gerade der Sinn und Zweck von Best Supportive Care. Folglich lässt sich das methodisch nicht voneinander trennen. Sie können nicht in der Studie die Bisphosphonattherapie komplett verbieten oder vorschreiben, weil dann genau das passiert, was das IQWiG als möglichen Verzerrer kritisiert: dass Sie die Best Supportive Care so weit einschränken, dass sie eben nicht mehr individuell verordnet werden kann. Ich möchte vorlesen. Der G-BA sagt in Bezug auf die Beratung, die er uns gegeben hat, dass für ihn als Best Supportive Care die „bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und zur Verbesserung der Lebensqualität“

verstanden wird. Dazu gehören Bisphosphonate je nach Patient. Folglich ist nicht im Studienprotokoll vorgeschrieben gewesen, wie diese Therapie weiter fortzuführen ist, nachdem der Patient in die Studie eingeschlossen worden ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Zentner.

Frau Dr. Zentner: Mich würde interessieren, ob andere Experten zu dieser Fragestellung eine ähnliche Einschätzung haben. Es geht um die Grundsatzfrage der Unterversorgung mit Bisphosphonaten in dieser Studie.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Spehn.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Es gibt beim Prostatakarzinom nicht viele Daten. Was ich entsinne, ist, dass die Zoledronat-Untersuchung beim Prostatakarzinom insofern positiv war, als weniger Skelettereignisse eintraten, sie aber überraschenderweise keinen Schmerzeffekt gezeigt hatte. Von daher kann ich mir vorstellen, dass es für die Fragestellung der Lebensqualität, der Schmerzintensität nachrangig ist. Meines Wissens ist nicht belegt, dass Bisphosphonate beim Prostatakarzinom die Schmerzen vermindern.

Die zweite Sache zur Frage der Schmerztherapie. Wir halten sie so, wie sie da steht, für adäquat. Ich kenne keine Studie aus der onkologischen Versorgung, wo genau gesagt wird: Lieber Stationsarzt, du musst bei den und den Schmerzen so und so die Dosis anpassen. Das ist onkologische Basisversorgung. Die Anpassung, glaube ich, muss nicht im Studienprotokoll stehen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Ludwig.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Nur eine Ergänzung. Denosumab ist bei der Indikation bei Skelettmetastasen des Prostatakarzinoms wegen nicht nachgewiesener überzeugender Wirksamkeit gerade von der EMA abgelehnt worden. Von daher würde ich diesen Punkt, den Sie aufgerufen haben, nicht unterstützen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Genau derselbe Punkt. Ich bedauere, dass das XGEVA, das Denosumab, im Bestandsmarkt nicht aufgerufen worden ist. Man beruft sich bei 2.000 Patienten auf 19 Patienten, die einen Unterschied gemacht haben. Das ist wirklich sehr marginal. Das Besondere beim Prostatakarzinom ist, dass viele der Metastasen knochenbildend sind. Da sind Bisphosphonate nicht in jedem Falle hilfreich. Da können Schmerzen durch ganz andere Phänomäne bedingt sein als allein Knochenschmerzen. Das ist sehr individuell zu sehen. Ich würde Bisphosphonate nicht bei allen Patienten geben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Zentner.

Frau Dr. Zentner: Sie erinnern sich noch an die zweite Frage? Es ging um den Endpunkt skelettbezogene Komplikationen. Ein Bestandteil davon war Wechsel der Therapie bzw. dabei eine antineoplastische Therapie zur Behandlung von Knochenschmerz. Vielleicht können Sie erläutern, was da genau dahintersteckt. Das war für uns nicht transparent.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Franzen, bitte.

Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma): Es kann sein, der Patient bekommt eine Skelettmetastase, die der Arzt als stabilitätsgefährdend einschätzt. Wenn er zu dem Schluss kommt, dass zum Beispiel eine Radiatio dieser Metastase indiziert ist, ist das so ein Fall, sprich, ein Wechsel der Therapie, der durchgeführt worden ist, um diese Knochenmetastase zu behandeln. Ob das im Einzelfall notwendig ist oder nicht, ist die Frage des behandelnden Arztes. Denn es gibt durchaus eine auftretende Skelettmetastase, wo der Arzt sagt: Das ist kein Ereignis, welches den Patienten dafür qualifiziert, die antineoplastische Therapie zu ändern oder eine Radiatio durchzuführen oder, oder, oder. Es ist letztendlich etwas, was man individuell für jeden einzelnen Patienten in der klinischen Situation entscheiden muss. So ist es in der Studie auch gemacht worden. Sie können nicht vorschreiben, wenn der Patient eine Skelettmetastase hat: Ist die obligat mit Radiatio anzugehen oder nicht? Es muss so, wie es für den Patienten notwendig ist, individuell entschieden werden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Nachfrage? – Frau Zentner.

Frau Dr. Zentner: Können Sie genauer schildern, was das umfasste? Sie haben es Strahlentherapie genannt. Welches Spektrum und was genau wurde an therapeutischen Optionen einbezogen?

Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma): Das, was zur Behandlung des Patienten notwendig ist. Das kann eine Radiatio gewesen sein, das kann im Extremfall auch eine chirurgische Intervention gewesen sein. Wenn Sie eine Metastase an einem Wirbel haben und das stabilitätsgefährdend ist, der Patient dadurch einen Querschnitt erleiden könnte, sind Sie gehalten, das eventuell chirurgisch anzugehen. Das ist eine patientenindividuelle Therapie, letztendlich auch im Sinne von Best Supportive Care, das, was für einen Patienten notwendig ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, eine Ergänzung.

Frau Bleckmann (Astellas Pharma): Ich kann dazu vielleicht noch ergänzen, wie wir es im Dossier operationalisiert haben. Das war jetzt konkret die Frage. Es war definiert als eine Bestrahlung des Knochens oder ein chirurgischer Eingriff am Knochen, eine pathologische Knochenfraktur, eine Rückenmarkskompression oder eine Änderung der antineoplastischen Therapie zur Behandlung von Knochenschmerzen. Das war exakt der Wortlaut, wie er im Dossier steht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Erneute Nachfrage, Frau Zentner.

Frau Dr. Zentner: Meine Frage zielte genau auf das letzte Kriterium ab. Was bedeutet „Änderung der antineoplastischen Therapie“? Was genau wurde da gemacht?

Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma): Dass zum Beispiel entschieden wurde, dem Patienten aufgrund progredienter Knochenmetastasen eine Chemotherapie zu geben. Das ist ein Wechsel der antineoplastischen Therapie. Das ist ein relativ eindeutiger Terminus. Ich kann nicht ganz verstehen, was Ihre Frage ist, tut mir leid.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Zentner.

Frau Dr. Zentner: Haben Sie differenziertere Daten, was genau jeweils dahintersteckt? Es geht darum, zu bewerten, was dieser Endpunkt letztendlich aussagt. Wenn wir nicht wissen, was therapeutisch geschehen ist, ist das schwierig.

Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma): Dieser Endpunkt ist so operationalisiert worden, wie Frau Bleckmann das vorgelesen hat. Wenn Sie Daten haben wollen, wie oft bei den Patienten wegen diesem Ereignis die Therapie gewechselt worden ist, wie oft eine chirurgische Intervention, wie oft eine Radiatio, möglicherweise noch geteilt in einzelne Organsysteme, vorgenommen worden ist – das haben wir im Dossier nicht eingebaut –, müsste man in jedes CRF einzeln hineingehen und schauen, welche individuelle Maßnahme bei diesem Patienten getroffen worden ist. Das ist genau der Grund gewesen, warum dieser Endpunkt so operationalisiert gewesen ist: weil es keinen Sinn macht, aufzuführen: fünf Patienten Radiatio Femur, acht Patienten Radiatio Halswirbelsäule, sechs Patienten Radiatio sonst irgendwas. Deswegen ist diese Operationalisierung gewählt worden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Ich habe eine kurze Frage an die AkdÄ – sie ist ein bisschen ausgedünnt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Spehn ist noch da; der Dossierverfasser ist noch da.

Frau Dr. Müller: Sie haben ausgeführt, dass Sie der Definition von BSC folgen würden, vor Cabazitaxel, und das auch als medizinischen Standard ansehen, so wie das durchgeführt wurde, zumindest zu diesem Zeitpunkt.

(Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Zu diesem Zeitpunkt!)

– Ja, das habe ich schon verstanden. – Andererseits sind Sie im Prinzip der Empfehlung des IQWiG gefolgt. Sie haben ein paar Punkte diskutiert, soweit ich das verstanden habe, auch bezüglich der Aussagesicherheit. Das IQWiG rekurriert im Wesentlichen auf die BSC, um die Aussagesicherheit herabzustufen, und sagt: Das hat Auswirkungen auf Lebensqualität und mit Einschränkung eventuell auch auf das Overall Survival. Wie würden Sie das begründen? Denn Sie beurteilen das, was das IQWiG aus meiner Sicht als Hauptkriterium anführt, insgesamt die Aussagesicherheit herabzustufen, anders. Was ist der Grund?

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): Darüber haben wir auch diskutiert, weil es uns auf den ersten Blick ein Stück widersprüchlich vorkommt. Das Argument zur Herabstufung der Wahrscheinlichkeit hatten wir nicht nachvollziehen können. Etwas anderes kommt aber dazu. Sie haben die Kontrollgruppe angesprochen. Die Kontrollgruppe ist zu diesem Zeitpunkt adäquat, Best Supportive Care. Aber ich meine, dass sie nicht der gängigen klinischen Praxis entsprach, weil die Patienten eben doch individuell behandelt werden, mit Prednison. Prednison ist eine wirksame Substanz. Sie ist in der Primärtherapie genauso wirksam wie Flutamid, mit niedrigeren Nebenwirkungen. Oder Sie nehmen bei Patienten mit einer Symptomatik tatsächlich Mitoxantron und Prednison oder Ketaconazol, ein anderes Medikament, das nicht im Handel ist. Es gibt einiges, was gemacht werden konnte. Somit stehen nicht für den Endpunkt Überleben, aber für den Endpunkt Morbidität durchaus noch andere systemische Therapieoptionen zur Verfügung, um die Morbidität zu senken, die zu diesem Zeitpunkt auch angewandt wurden. Das geht ein Stück in Richtung Minderung der Aussagesicherheit. Das andere Argument des IQWiG hatten wir nicht gesehen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Direkt dazu Herr Franzen.

Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma): Vielleicht ganz kurz als direkte Erwiderung darauf. Steroide durften in der Studie als Teil von Best Supportive Care gegeben werden. Der einzige Unterschied zur Abirateron-Studie ist gewesen: In der Abirateron-Studie war im Vergleichsarm vorgeschrieben, Steroide zu geben, was letztendlich ein bisschen daran lag, dass auch im Verumarm obligat Steroide

gegeben werden müssen, weil Sie sonst Abirateron nicht geben können. Deswegen hat man in dieser Studie, weil im Verumarm nicht zwingend Steroide gegeben werden müssen, darauf verzichtet, das für den Placeboarm vorzuschreiben, aber als Teil von Best Supportive Care durften die Patienten natürlich Steroide bekommen.

Herr Dr. Spehn (AkdÄ): 48 Prozent haben Steroide mindestens einen Tag lang genommen. Die Patienten, die es bekommen hatten, waren die mit einer schlechteren Prognose. Die liefen insgesamt schlechter. Wenn man die Hazard Ratio anschaut, stellt man fest: Das kann nicht signifikant sein. Nach der Hazard Ratio war es so, dass die mit einer Steroidtherapie auch profitierten, aber zu einem geringeren Ausmaß.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Franzen, Sie möchten replizieren. Bitte.

Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma): Das spiegelt ein bisschen die klinische Situation wider. Als Teil von Best Supportive Care war es den Ärzten individuell überlassen, zu entscheiden, ob die Patienten Steroide bekommen oder nicht. Das hat zwangsläufig zur Folge, dass die Patienten, bei denen sich der Arzt dafür entscheidet, Steroide zu geben, oft schon eher die schlechte Prognose haben. Deswegen lässt sich das methodisch nur schwer voneinander trennen. Aber dass die schlechter lauten, ist aus den Daten abzulesen. Das hängt damit aber direkt zusammen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Rasch, bitte.

Herr Dr. Rasch (vfa): Unsere Anmerkung geht in dieselbe Richtung, Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens. Die Inhalte, die wir vorzubringen haben, wurden vom Hersteller schon zu Beginn eingebracht, aber in der Diskussion letztlich nicht mehr aufgegriffen. Es gibt im neuen Methodenpapier des IQWiG 4.1 Anforderungen an Beleg aus einer Studie. Diese Kriterien sind aufgezählt. Das sind Anzahl der Zentren, p-Wert des Effektschätzers, konsistente Ergebnisse innerhalb der Studie und Auswertung einzelner Teilpopulationen. Diese Punkte sehen wir vor dem Hintergrund, was wir sehen konnten, als erfüllt an. Insofern wäre die Frage an das IQWiG, wie man dies bezüglich der Sachlage einschätzt.

Der zweite Teil schließt sich daran an. Man hat kritisiert, dass die Auswertung nicht über Studienzentren gelaufen ist, sondern nur über Regionen. Hierzu kurz zur Wiederholung unsere Anmerkung aus der Stellungnahme. Es sind 1.200 Patienten mit rund 160 Zentren. Das wären im Schnitt acht bis neun Patienten je Zentrum. Insofern wäre an dieser Stelle die Tragweite dieses Vorwurfs etwas zu revidieren.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Rasch. Wir haben aus Ihrer schriftlichen Stellungnahme zur Kenntnis genommen, dass Sie hier einen Widerspruch zum Methodenpapier des IQWiG sehen. Herr Tuschl hatte eingangs darauf hingewiesen. Wir machen hier ein mündliches Stellungnahmeverfahren, wir machen aber keine Befragung des IQWiG, in der sich das IQWiG mit den Fragestellungen auseinandersetzt, die Sie gerade adressiert haben. Wenn das IQWiG etwas sagen möchte, kann es das. Frau Wieseler möchte es tun. Aber normalerweise ist es so, dass wir Fragen stellen, die von den Stellungnehmern beantwortet werden. – Frau Wieseler, bitte schön.

Frau Dr. Wieseler: Deshalb vielleicht nur ganz kurz. – Zum einen war unser Problem – das haben Sie auch angesprochen –, dass wir die Studienzentren nicht berücksichtigt sehen. Man muss, so wie Sie das schildern, nicht auf jedes einzelne Studienzentrum gehen, sondern kann geeignete Pools wählen. Das lediglich auf Basis der Regionen zu betrachten, macht allerdings keinen Sinn.

Ein weiterer Kritikpunkt, den wir in dieser Richtung hatten, war, dass die Prüfung der Konsistenz lediglich für das Overall Survival vorgenommen wurde und nicht für andere Endpunkte.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe eine Frage in die Runde. Als Patientenzahlen kann man die nehmen, die wir auch bei Abirateron hatten? Das glaube ich schon. Das müsste eigentlich deckungsgleich sein. – Okay. – Bitte schön, Herr Ehrmann.

Herr Ehrmann: Ich möchte noch eine Bemerkung seitens der Patienten machen. Bei Enzalutamid war die große Hoffnung, dass die Wirksamkeit von Abirateron ergänzt wird. Ich selber kenne Patienten, wo das nicht eingetroffen ist. Im Gegenteil, es gibt inzwischen Studien, die zeigen, dass Kreuzresistenzen auftreten. Das ist die eine Problematik. Die andere ist, dass man immer noch nicht weiß, bei welchen Patienten dieses Medikament am besten anspricht und dann quasi helfende Chemotherapie möglicherweise vermeidet und neue Resistenzen erzeugt. Von daher ist von Patientenseite die große Erwartung, dass die Forschung diesbezüglich noch fortgesetzt wird. Wir sind von unserer Seite noch nicht ganz zufrieden mit dem Wissensstand. – Das sollte die Stimmung darstellen. Danke schön.

Herr Hecken (Vorsitzender): Das würde, wenn ich Sie richtig verstehe, dafür sprechen, dass wir den Beschluss befristet und mit irgendwelchen Auflagen oder mit Studienanforderungen verbinden. – Okay. – Herr Franzen, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma): Ich stimme Ihnen absolut zu, dass der Wissensstand noch nicht zufriedenstellend ist. Bei mehr Substanzen kommen die Kliniker zunehmend in das Problem, zu entscheiden, welche Sequenz notwendig ist. Man muss auf der anderen Seite immer im Hinterkopf haben: Als diese Studie durchgeführt worden ist, war diese Therapiealternative noch nicht da. Zu zeigen, dass das zum jetzigen Zeitpunkt die beste Evidenz ist, ist natürlich immer die Situation bei neuen Medikamenten. Aber genau diese Studien sind unterwegs. Es ist nicht nur das Interesse von Astellas, sondern sicherlich auch von den anderen Firmen, die in diesem Bereich tätig sind, dort zusätzliche Evidenz zu generieren.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Bitte schön, Herr Nell.

Herr Dr. Nell: Ich hätte abschließend eine Frage, die mir beim Lesen gekommen ist. Ich habe gelesen, dass es ein Crossover von circa 20 Patienten gab. Das ist vor dem Hintergrund der Überlebensverlängerung nicht allzu viel. Können Sie dazu etwas sagen?

Einige Nebenwirkungen wie Rückenmarkskompression oder Cauda-equina-Syndrom, Infektion, worunter sind die im Dossier subsummiert?

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Franzen, bitte.

Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma): Ein Cauda-equina-Syndrom ist etwas, was letztendlich eine Lähmung ist. Die sind im Dossier alle einzeln aufgeführt. Das hängt damit zusammen, dass der G-BA in seiner Beratung darum gebeten hatte, Lähmungserscheinungen, die skelettal oder durch Metastasen bedingt waren, separat auszuwerten. Dann hat sich aber gezeigt, dass es sehr viel weniger waren, als man im Rahmen des Beratungsgespräches angenommen hat. Deswegen sind die, wenn man so will, kasuistisch dargestellt worden. Es gibt eine Tabelle im Dossier, wo alle diese Lähmungserscheinungen separat – sechs oder sieben Patienten waren das – im Einzelnen aufgeführt werden.

Das Zweite ist, diese Studie ist letztendlich auf behördliche Anordnung vorzeitig beendet worden, weil zu dem Zeitpunkt der ersten Interimsanalyse das vordefinierte Studienziel erreicht worden ist. Zu diesem Zeitpunkt ist ein so deutlicher Überlebensvorteil von Enzalutamid gegenüber dem Placeboarm gezeigt worden, dass die Studie abgebrochen worden ist. Die Auswertung, die dem Dossier zugrunde liegt, bezieht sich nur auf diesen ersten Datenschnitt. Im weiteren Verlauf sind mehr oder weniger alle Patienten geswicht. Die Daten, die dem Dossier zugrunde liegen, ist das, was den Zulassungsbehörden vorgelegen hat, und ist die Datenerhebung zu dem Zeitpunkt, als die Studie beendet worden ist, weil der primäre Zielparameter, das Survival, erreicht worden war.

Herr Hecken (Vorsitzender): Das ist plausibel, Herr Nell?

(Herr Dr. Nell: Danke, ja!)

Ich sehe keinen weiteren Fragewunsch mehr. – Dann gebe ich Ihnen die Möglichkeit, wenn Sie wünschen, aus Ihrer Sicht kurz zusammenzufassen.

Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma): Ich glaube, wir brauchen nicht mehr alles zu wiederholen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Das wäre irgendwann kontraproduktiv.

Herr Prof. Dr. Franzen (Astellas Pharma): Der einzige Punkt, der uns am Herzen lag und nach wie vor liegt, ist, dass der G-BA bitte in sich geht und darüber nachdenkt, welches die geeignete Evidenzlage ist. Denn wir gehen nach wie vor vom Beleg aus. Wenn man vom Beleg ausgeht und am Ende nur der Anhaltspunkt übrig bleibt, ist das für uns schon eine etwas überraschende Diskrepanz. – Ich glaube, sonst ist mehr oder weniger alles gesagt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für die rege Diskussion, die aus meiner Sicht an der einen oder anderen Stelle ein bisschen Klarheit gebracht hat. Wir werden das jetzt selbstverständlich alles zu wägen haben. Wir werden uns mit den Fragestellungen auseinandersetzen. Dass Sie das, was in der Dossierbewertung steht, bedrückt, ist klar, kann aber auch eine Frage des Erwartungsmanagements sein. Das ist zweierlei. Wir werden uns aber auf alle Fälle damit zu beschäftigen haben.

Herzlichen Dank, dass Sie da waren. Ich schließe damit diese Anhörung.

Schluss der Anhörung: 14.22 Uhr