



Mündliche Anhörung

gemäß 5. Kapitel § 35a Abs. 3 Satz 2 SGB V
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: (177Lu) Lutetiumvipivotidtetraaxetan - D-894

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 22. Mai 2023
von 10:00 Uhr bis 10:58 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Novartis Radiopharmaceuticals:**

Herr Dr. Holler
Frau Dr. Skorupa
Frau Dr. Marx
Herr Dr. Jost

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

Herr Renninger
Frau Pfister

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

Frau Fr. El Hadouchi
Frau Beinhauer

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

Frau Dr. Schubert
Frau Dr. Hahmann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Lilly Deutschland GmbH:**

Frau Rämsch
Frau Dr. Lehmann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **ITM Pharma Solutions GmbH:**

Herr Dr. Bernhardt
Herr Dr. Gottlieb

Angemeldete Teilnehmende der **Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin e. V.:**

Herr Prof. Dr. Lapa
Herr Prof. Dr. Freesmeyer

Angemeldeter Teilnehmender der **Deutsche Gesellschaft für Urologie:**

Herr Prof. Dr. Grimm

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

Herr Prof. Dr. Wörmann
Frau Prof. von Amsberg

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller:**

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Frau Dr. Behring: Guten Morgen! Ich begrüße alle zur mündlichen Anhörung. Herr Hecken hat mich gebeten, ihn zu vertreten und Sie durch diese Anhörung zu führen. Es wird ein Wortprotokoll geführt, das Herrn Hecken vorgelegt wird, sodass alles, was Sie sagen, was hier diskutiert wird, in die Würdigung eingeht. Wir sind in der Anhörung zu – ich sage nur den Arzneimittelnamen – Pluvicto, weil es doch etwas kompliziert ist, den Wirkstoffnahmen auszusprechen. Es geht um das Anwendungsgebiet des PSMA-positiven, metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms. Die Dossierbewertung wurde veröffentlicht, und zu diesen Dokumenten haben Sie alle Stellung genommen.

Neben dem pharmazeutischen Unternehmer Novartis Radiopharmaceuticals haben als weitere pharmazeutische Unternehmer Stellung genommen: Astellas, Bayer Vital, ITM Pharma Solutions, Lilly Deutschland und MSD. Als Fachgesellschaften haben Stellung genommen: die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie und die Deutsche Gesellschaft für Urologie und als Verband der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Ich bitte Sie, sich einmal akustisch zu melden, dann haben wir gleich den Mikrottest. Für den pharmazeutischen Unternehmer Novartis Radiopharmaceuticals müssten anwesend sein Herr Dr. Holler, Frau Dr. Skorupa, Frau Dr. Marx und Herr Dr. Jost, für die Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin Herr Professor Dr. Lapa und Herr Professor Dr. Freesmeyer, für die Deutsche Gesellschaft für Urologie Herr Professor Dr. Grimm, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Wörmann und Frau Professor von Amsberg – Fragezeichen –, für Astellas Pharma Herr Renninger und Frau Pfister – Fragezeichen –, für Bayer Vital Frau El Hadouchi und Frau Beinhauer, für MSD Sharp & Dohme Frau Dr. Schubert und Frau Dr. Hahmann, für Lilly Deutschland Frau Rämisch und Frau Dr. Lehmann, für ITM Pharma Solutions Herr Dr. Bernhardt und Herr Dr. Gottlieb und für den Verband Forschender Arzneimittelhersteller Herr Bussilliat.

Wir beginnen die Anhörung üblicherweise mit einem kurzen Statement des pharmazeutischen Unternehmers zur Nutzenbewertung. Wer macht das von Ihnen? Herr Holler, machen Sie das?

Herr Dr. Holler (Novartis): Exakt, das mache ich und lege los. Sehr geehrte Frau Dr. Behring! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich freue mich, nach längerer Zeit wieder einmal in einer Anhörung zu sein und einige bekannte Gesichter zu sehen. Das virtuelle Format, das sage ich ganz offen, ist für mich noch etwas gewöhnungsbedürftig, aber das wird bestimmt ein guter Austausch.

Wir konnten insgesamt schon viel für die Patientenversorgung bewegen. Heute geht es um die Versorgung von Patienten mit Prostatakarzinom. Unser Team besteht aus Frau Skorupa für die Medizin, Frau Marx für die Biostatistik und Herrn Jost für das Dossier und die Gesundheitsökonomie. Ich bin Dirk Holler. Ich bin Geschäftsführer der Novartis Radiopharmaceuticals GmbH.

Wir reden über 177 Lutetiumvipivotidtetraaxetan. Frau Behring, Sie sagten es eingangs schon, aus pragmatischen Überlegungen sage ich auch gern Pluvicto, weil es doch etwas komplex ist. Lassen Sie mich kurz auf drei Aspekte eingehen, ad 1 auf die Besonderheiten des Produkts Pluvicto und seinen Wirkansatz, ad 2 auf die Indikation und die bisherigen Therapiemöglichkeiten für die Patienten und ad 3 auf die Studienergebnisse und den Zusatznutzen von Pluvicto.

Zum Ersten: Pluvicto ist eine Radioligandentherapie, nach meinem Wissen das erste seiner Art, das in diesem Gremium diskutiert wird. Radioligandentherapien bestehen aus

Lotsenmolekülen, verbunden mit einem radioaktiven Nuklid. Dabei erkennen die Lotsenmoleküle die Krebszellen. Sie bringen das radioaktive Lutetium zum Tumor. Diese zelluläre Bestrahlung führt zum Zelltod. Der PSMA-617-Lotse bindet hier sehr spezifisch an Prostatakarzinomzellen. So erreichen wir eine hohe Präzision. Das macht die Wirkung stark und die Verträglichkeit hoch.

Die Entwicklung dieser Technologie erfolgte erstmals im DKFZ in Heidelberg. Die klinische Prüfung erfolgte durch Novartis mit der VISION-Studie. Auch die Auswahl geeigneter Patienten erfolgt zielgerichtet mit einem PET-Diagnostikum. Nur Patienten mit PSMA auf dem Tumor werden mit Pluvicto behandelt. Diese Auswahl erhöht die Chance auf einen Therapieerfolg. Sie alle können sich vorstellen, dass es viel Aufwand erfordert, bis Pluvicto beim Patienten ist. Die radioaktive Substanz erfordert hohe Sicherheitsstandards in Herstellung und Anwendung, außerdem hat das Produkt eine kurze Halbwertszeit. Deshalb müssen die Lieferketten für die einzelnen Patientendosen exakt geplant werden. Zur Sicherstellung bestmöglicher Logistik plant Novartis gerade eine eigene Produktionsstätte in Deutschland.

Der zweite Aspekt bezieht sich auf die Indikation und Therapiealternativen. Die Zulassung von Pluvicto gilt für Patienten mit Prostatakarzinom im metastasierten Stadium. Klare Voraussetzungen sind zuerst die genannte PSMA-Positivität, eine Vortherapie mit einem Inhibitor des androgenen Rezeptorsignalweges, kurz ARPI, also Abirateron oder Enzalutamid, und mindestens eine taxanbasierte Chemotherapie, und die Krankheit muss weiter fortschreiten.

Alle Patienten in diesem Stadium sind durch ihre Erkrankung stark belastet, zum einen durch die geringe Lebenserwartung, aber auch durch sehr starke Schmerzen. Bis jetzt wurde in diesen Fällen meist eine der vorausgegangenen Behandlungen wiederholt. Dies entspricht den Leitlinien, ist aber gerade im Fall einer Chemotherapie wahrscheinlich zusätzlich belastend.

Jetzt gibt es eine neue Perspektive für diese Patienten. Schwerkranken, austherapierten Patienten bekommen so eine Perspektive auf Verlängerung des Lebens und das bei angemessener guter Lebensqualität. Der zielgerichtete Wirkmechanismus von Pluvicto ist deshalb aus unserer Sicht ein echter Paradigmenwechsel in der Therapie.

Der dritte Aspekt betrifft die Studienergebnisse zur Wirksamkeit und Verträglichkeit. Die Daten der VISION-Studie zeigen einen erheblichen Zusatznutzen. Dies hat das IQWiG bereits hinsichtlich des Endpunktes Gesamtüberleben festgestellt. Basis dafür war die ITT-Population im Dossier. Das IQWiG schlug vor, die Teilpopulation ab dem 5. März 2019 im Detail darzustellen. Das haben wir mit der Stellungnahme in aller Ausführlichkeit getan.

Die Ergebnisse sind eindeutig. Die Effekte sind in beiden Populationen nahezu identisch. Die Ergebnisse der Teilpopulation bestätigen die positiven gleichgerichteten Effekte der ITT-Population, jeweils im Vergleich zur patientenindividuellen Therapie. Ich nenne einmal kurz einige Effekte zur Mortalität, einer der wichtigsten Parameter in der Onkologie. Hier sehen wir eine signifikante Reduktion der Mortalitätsrate um 37 Prozent. Für die Behandlungsentscheidung hat das radiografische progressionsfreie Überleben hohe Relevanz. Auch dieses zeigte 58 Prozent Reduktion für Progression oder Tod.

Zur Morbidität: Beim Endpunkt symptomatische skelettbezogene Ereignisse ohne Tod sehen wir eine Reduktion von 64 Prozent. Zur Lebensqualität: Hier sind die Rücklaufquoten zwischen den Studienarmen unterschiedlich. Das ist in der Onkologie leider ein bekanntes Phänomen, deshalb müssen wir hier etwas vorsichtiger interpretieren. Zum Beispiel sehen wir positive Ergebnisse auf Basis des FACT-P. Das Risiko einer Verschlechterung der Lebensqualität wird um 69 Prozent reduziert.

Bei den Nebenwirkungen gibt es Vor- und Nachteile. Hier scheinen die Vorteile zu überwiegen. In vielen Kategorien konnten durch Time-to-Event-Analysen Vorteile gezeigt werden. Ein

Beispiel ist die Reduktion der schwerwiegenden Nebenwirkungen um 39 Prozent. Sie wissen, das ist in der Krebstherapie nicht selbstverständlich.

Nimmt man alles zusammen, ergibt sich aus unserer Sicht ein erheblicher Zusatznutzen für die Patienten auf der Basis von Vorteilen bei Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Nebenwirkungen. – Jetzt freuen wir uns auf die Diskussion. Vielen herzlichen Dank.

Frau Dr. Behring: Vielen Dank für die Einführung. Danke, Herr Holler, dass Sie noch einmal ausgeführt haben, was Sie an Nachreichungen gebracht haben. Das hätte ich Sie sonst gefragt, damit alle wissen, was eingereicht wurde.

Bei unserer ersten Frage geht es um die Nebenwirkungen. Als wir die Stellungnahmen der Fachgesellschaften gelesen haben, haben wir unterschiedliche Einschätzungen zu den Nebenwirkungen bekommen. Deshalb geht unsere erste Frage an die Kliniker: Wie würden Sie die Nebenwirkungen einschätzen? Gibt es besondere Nebenwirkungen, die hervorzuheben sind, insbesondere in der Interaktion mit den Kombinationspartnern? Das ist die ADT, oder eine weitere patientenindividuelle Therapie liegt darunter. Vielleicht könnten sich die Kliniker dazu äußern, wie das einzuschätzen ist. – Das scheint eine schwierige Frage zu sein. Herr Wörmann, bitte beginnen Sie.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es ist nicht schwierig und nicht unerwartet. Wir haben hier eine dominierend ossäre Metastasierung. Wir haben eine radioaktive Therapie, die sich vor allem im Knochenmark manifestiert, und das geschieht exakt so, wie wir es im Grunde erwartet haben, wie wir es bei anderen Radionukliden mit ähnlicher Organmanifestation auch haben. Dominierend sind hier Thrombozytopenie, Leukozytopenie und Anämie. Wenn ich es richtig im Kopf habe, lag die Abbruchrate bei 11,9 Prozent. Das ist keine hohe Abbruchrate für diese Art von Therapie. Das heißt, es ist keine unerwartete Toxizität, keine Organtoxizität, die wir nicht vorher wissen würden, sondern es ist eine, die relativ einfach gemonitort werden kann. Da es sich um eine Therapie über sechs Zyklen handelt, ist das etwas, was kontinuierlich gemonitort wird und im Zweifelsfalle angepasst oder mit längeren Therapieintervallen beantwortet werden muss. Von meiner Seite ist das eine vorhersehbare und gut monitorbare Toxizität.

Frau Dr. Behring: Gibt es weitere Ergänzungen? – Herr Professor Freesmeyer, bitte.

Herr Prof. Dr. Freesmeyer (Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin): Ich kann mich dem nur anschließen. Das ist bei allen Radiologitherapien erwartbar. Schon mit Beginn mit der Radioiodtherapie beim Schilddrüsenkarzinom, 70 Jahre in Gebrauch, oder der Radio-Rezeptor-Therapie sind im Grunde diese myelotoxischen Nebenwirkungen fast das dominierende Phänomen, wobei sich das in vernünftigen Grenzen hält, wie Herr Wörmann eben schilderte. Man kann das exzellent monitoren, man erkennt, wann man intervenieren muss. Das ist eine Sache, die gut beherrschbar ist, auch für Nuklearmediziner, die in dem onkologischen Geschäft – nenne ich es einmal – – Das ist ein kleinerer Teil von dem, was wir machen. Wir behandeln im stationären Bereich auch viele gutartige Erkrankungen, wo wir kaum irgendwelche Nebenwirkungen sehen. Aber das ist eine Sache, die sehr gut beherrschbar, auch gut vorhersehbar ist, wie eben gesagt wurde. Es übersteigt nicht das, was wir von den Therapien Radiorezeptortherapie oder Hochdosis-Radioiodtherapie kennen; also eine Sache, die vertretbar, beherrschbar und gut zu monitoren ist.

Frau Dr. Behring: Vielen Dank. Herr Professor Grimm, bitte.

Herr Prof. Dr. Grimm (Deutsche Gesellschaft für Urologie): Wenn man die Nebenwirkungen einordnen möchte, sollte man auf die TheraP-Studie schauen, die wir in unserer Stellungnahme erwähnt haben, die in einer vergleichbaren Konstellation gegen Cabazitaxel randomisiert hat, eine Studie aus Australien, die gut zeigt, dass das Lutetium PSMA hier das deutlich bessere Nebenwirkungsprofil hat als die Cabazitaxel-Chemotherapie in der Konstellation. Man darf nicht vergessen, dass man es hier mit Patienten zu tun hat, die meist

schon relativ viele Therapielinien gesehen haben und entsprechend vorbelastet sind. Von daher, glaube ich, darf man es nicht rein quantitativ sehen. Ich glaube, der Vergleich zu einer alternativen Chemotherapie macht gut deutlich, dass die Substanz doch gewisse Vorteile mit sich bringt.

Frau Dr. Behring: Vielen Dank. – Frau Müller stellt die erste Frage. Bitte, Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Die erste Frage nach Ihnen, Frau Behring, Sie haben schon gefragt. Ich habe zwei Fragen und stelle sie nacheinander und bitte darum, dass man sie auch nacheinander beantwortet. Das eine ist eine kurze Frage, ob wir noch etwas zu PSMA-PET bzw. Szintigraphie in der Versorgung erfahren könnten, wo da die Schwachstellen sind und ob das wirklich eine zwingende Voraussetzung ist. Gut, Sie haben es so dargestellt, aber vielleicht noch einmal die Bestätigung von den Klinikern und was das für Auswirkungen auf den Bereich hat, in dem das – ich sage einmal kurz Lutetium – eingesetzt werden kann.

Die zweite Frage ist etwas komplizierter. Der pharmazeutische Unternehmer hat die Ergebnisse einer Subgruppe, der ab 5. März 2019 randomisierten Patienten, dankenswerterweise vorgetragen, weil es nicht im Dossier vorlag, wo wir bei den Patienten nicht so einen starken Unterschied haben, die nach Randomisierung die Studienmedikation nicht erhalten haben. Da ist der geringer. Die ursprünglich vorgelegten Ergebnisse hatten diesen hohen Unterschied bei einer offenen Studie – die VISION ist eine offene Studie – bezüglich der Patienten, die die Einwilligung nach Randomisierung zurückgezogen haben, und zwar 28 Prozent im Vergleichsarm und nur 3 Prozent im Verumarm.

Wir hatten hier Komparatoren Abirateron, Enzalutamid, BSC, aber eben nicht Cabazitaxel. Es wurde gesagt, dass die Patienten im Vergleichsarm möglicherweise eine taxanbasierte Chemotherapie gewünscht hätten. Nun hat das IQWiG eine getrennte Bewertung für Abirateron, Enzalutamid, BSC vorgenommen, also Komparatoren laut VISION-Studie geeignet, ein Zusatznutzen, und für Patienten, für die Cabazitaxel und Olaparib die richtige zVT gewesen wäre, Zusatznutzen nicht belegt. Vor dem Hintergrund wüsste ich gern, ob Sie dazu ein paar Worte sagen können und warum das später mit den Schulungen usw. verbessert wurde. Der Wunsch, eine andere Therapie zu erhalten, ist in einer offenen Studie immer das Problem. Normalerweise würde man gern das Verum bekommen, gerade wenn wir einen so deutlichen OS-Vorteil haben wie hier. Hier scheint das anders gewesen zu sein. Dazu würde ich gern noch etwas hören, damit wir das einordnen können, auch bezüglich der Frage der Bewertung in zwei Subgruppen.

Frau Dr. Behring: Beginnen wir mit der ersten Frage. Es geht um PSMA-PET und Szintigrafie zur Diagnostik. Herr Professor Freesmeyer hat sich als erster gemeldet. Bei der Gelegenheit erwähne ich gleich, dass Frau Amsberg seit 10:09 Uhr anwesend ist. Bitte, Herr Freesmeyer.

Herr Prof. Dr. Freesmeyer (Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin): Ich würde gern etwas zur Diagnostik sagen. Die Positronen-Emissions-Tomographie ist rein von der Gerätetechnik der Gammakamera und der Szintigrafie und dem Spec überlegen. Sie ist empfindlicher, hat eine höhere räumliche Auflösung. Grundsätzlich ist die Speicherung des Tumors bei Patienten mit einer hohen Tumorlast auch mit der Gammakamera zu sehen. Das überlegene Verfahren, was die Messtechnik, was die Physik betrifft, ist die Positronen-Emissions-Tomographie, die zudem in aller Regel zusammen mit der Computertomografie angewandt wird. Das heißt, man hat dort immer die anatomische Referenzierung. Ich würde bei einer Knochenmetastase auch die Frakturgefahr erkennen können, wenn der Knochen destruiert ist. So viel zu den Geräten.

Zur Versorgung: Es ist so, dass die Positronen-Emissions-Tomographie, wenn man auf die Geräte schaut, nahezu flächendeckend verfügbar ist. Es gibt große Unterschiede. In den Flächenländern Mecklenburg-Vorpommern gibt es viel weniger als in Nordrhein-Westfalen. Das ist eine Binsenweisheit. Wir hier in Thüringen haben im Moment vier oder fünf verfügbare PET-CT-Geräte.

Im Moment werden die Medikamente in der Radiopharmazie sehr häufig selber hergestellt. Wir haben hier einen GMP-konformen Radiopharmaziebereich und stellen das Diagnostikum her. Es gibt aber neuerdings auch Kit-Radiopharmaka, die verfügbar werden und eingesetzt werden können. Trotzdem gibt es dort einen gewissen Aufwand. Man braucht eine Expertise und Ausstattung in der Vorbereitung, Herstellung und Portionierung der Radiopharmaka. – Das nur als Hinweis. Man darf die nuklearmedizinische Diagnostik nicht nur vom Gerät her denken, sondern ausdrücklich auch immer vom Bereich der Radiopharmazie, die oft eine notwendige Voraussetzung ist.

Die Positronen-Emissions-Tomographie ist im Moment keine Kassenleistung im Sinne des EBM, im Sinne der normalen Kassenzulassung wie zum Beispiel zum Staging des Lungenkarzinoms. Das wäre die klassische Kassenindikation, die man in einer Praxis mit PET-CT erbringen und abrechnen kann, ganz normal über einen Kassenarztsitz. Sie ist aber im Rahmen der ambulanten spezialärztlichen Versorgung abrechenbar. Hier sind im Moment mit den appendices schon verschiedene Indikationen. Es wird jetzt das High risk-Prostatakarzinom im Primärstaging dazukommen, wenn ich es richtig gesehen habe. Es stand aber noch nicht im Bundesanzeiger.

Das heißt, wir haben in diesem ASV-Bereich eine erfreuliche Entwicklung, dass es erstmals für die ambulante Abrechnung in irgendeiner Form zugänglich geworden ist. Wir sehen auch eine Inanspruchnahme. Unter anderem erfolgt dort die Auswahl der Patienten für die PSMA-Radioligandentherapie, zum Beispiel mit Pluvicto. Dort sehen wir steigende Zahlen. Zu erwähnen ist, dass diese PSMA, dieser Nachweis, die vernünftige, die rationale Voraussetzung ist. Nur dort, wo man mit dem Diagnostikum die Überexpression des PSMA sieht, wird auch mein Therapeutikum wirksam werden.

Es ist denkbar, dass Patienten auch Absiedlungen haben, die wenig, geringe oder keine PSMA-Expression haben. Das ist, glaube ich, auch in dem VISION-Trial dargestellt. Deshalb wird nicht selten ein weiteres Diagnostikum in der Positronen-Emissions-Tomographie eingesetzt. Das ist die Fluor-18-markierte Desoxyglukose, das FDG-PET-CT. Das ist das, was am meisten verbreitet ist, weil es im Grunde bei nahezu allen Tumorentitäten so ist, dass schlecht differenzierte Tumorteile, die wenig spezifische Expression irgendwelcher Marker haben, eine hohe Mitoserate haben und eine hohe Glukoseaufnahme oder Glukoseconsumption zeigen. Nicht selten wird bei der Patientenauswahl sogar die Kombination beider PET-Tracer eingesetzt. – So viel dazu.

Es ist so, dass im Moment nur eine limitierte Anzahl von Zentren von PET-CT-betreibenden Einrichtungen in einer Uroonkologischen ASV organisiert ist und dass dort seitens der Gesellschaft für Nuklearmedizin ein gewisser Flaschenhals gesehen wird, weil es sich um ein sehr häufiges Tumorleiden handelt, an dem viele Patienten im kastrationsresistenten metastasierten Stadium leiden. Dabei geht es um eine große Patientengruppe, die bestenfalls heimatortnah versorgt werden muss.

Wir haben die sechs Zyklen angesprochen. Dazu gibt es die Diagnostikaufenthalte. Es sind also viele Kontakte, die man mit den Patienten hat, Patienten, die sich durch den Krankheitsverlauf nicht immer im Bestzustand befinden. Es ist auch überwiegend ein älteres Patientenkontingent, die über andere Einschränkungen und Komorbiditäten verfügt. Natürlich ist es wünschenswert, dass überall dort, wo ein PET-CT-Gerät verfügbar ist und eine uroonkologische Versorgung plus Radioligandentherapie erfolgen kann, auch diese Diagnostik erfolgen kann. Deshalb ist in dieses Positionspapier geschrieben worden, dass es grundsätzlich

wünschenswert ist, dass es ganz normal vom Kassenarzt für Nuklearmedizin oder im MVZ mit Beteiligung der Nuklearmedizin und PET-CT abrechenbar wird, dass man das dort erbringen kann, damit man dem Patienten lange Wege erspart und angesichts der Häufigkeit der Erkrankung, die auch in Mecklenburg-Vorpommern nicht seltener ist als in Nordrhein-Westfalen, eine kompakte onkologische Versorgung hinbekommt. – Entschuldigung, dass es so ausführlich war, aber das ist die Situation. Im Moment geht nur ASV, und PKV kann hier sofort tätig werden.

Frau Dr. Behring: Danke schön. Es geht noch einmal um die Frage PET-CT, Szintigrafie und zwingende Erforderlichkeit. Frau Amsberg, bitte.

Frau Prof. von Amsberg (DGHO): Zunächst möchte ich mich entschuldigen, ich hatte Schwierigkeiten beim Einloggen und war deshalb zu spät. – Ich kann mich meinem Vorredner in vielen Punkten anschließen. Ich denke, wir haben mit der PSMA-Expression einen sinnvollen Biomarker, der uns ermöglicht, die Patienten sinnvoll auszuwählen, die auf die Behandlung ansprechen; denn wo keine PSMA-Expression ist, kann die Radioligandentherapie nicht binden. Deshalb unterstütze ich sehr, dass wir diese neue Methodik der Diagnostik aufgreifen und den Patienten selektioniert diese Therapie anbieten können. Das wäre der eine Punkt, den ich für ausgesprochen wichtig halte. Sonst würden wir einen Schritt zurück machen, wohl wissend, dass wir den Patienten nichts Gutes tun.

Das Zweite war – –

Frau Dr. Behring: Einen Moment, bitte. Frau Müller hat dazu direkt eine Nachfrage. Vielleicht bleiben wir kurz bei dem Thema. Frau Müller, bitte.

Frau Dr. Müller: Nur ganz kurz: Ich habe das so verstanden, dass PSMA-PET und das FDG-PET dem Szinti überlegen sind und dass diese Art der Diagnostik im Prinzip für die Patienten machbar ist, es aber Probleme mit der flächendeckenden Versorgung gibt, dass es unter Umständen weite Anfahrtswege sind. Habe ich das richtig verstanden?

Frau Prof. von Amsberg (DGHO): Ich glaube, man kann es einfacher machen. Die Diagnostik ist nicht das Problem, sondern im Moment die Vergütung. Es ist schon angekommen, die PSMA-PET-CT werden für die Kassenpatienten in der Regel aktuell vor allem über den ASV bezahlt, und die ASV sind nicht flächendeckend. Die Möglichkeit der PSMA-PET-Diagnostik wiederum sollte man nicht mit dem FDG-PET verwechseln, weil hier ein anderer Teil des Tumors zur Darstellung gebracht wird. Das ist eigentlich, muss man sagen, mittlerweile flächendeckend vorhanden. Ich glaube, wir müssen mehr die Kostenfrage klären, damit wir die Patienten nicht zu den ASV in die großen Ballungsgebiete bringen müssen, wo wir die höchste ASV-Dichte haben.

Frau Dr. Behring: Bevor wir zu den nächsten Fragen kommen, habe ich eine direkte Nachfrage von Frau Blauwitz. Danach nehme ich Herrn Wörmann dazu.

Frau Blauwitz: Ich habe auch eine direkte Frage zur Abrechenbarkeit. Sie haben von den EBM-Ziffern im ambulanten Setting gesprochen. Mich interessiert, zu welchen Anteilen Diagnostik im ambulanten oder stationären Setting stattfindet und inwieweit dieses Problem auch das stationäre Setting betrifft.

Frau Dr. Behring: Herr Wörmann, mögen Sie die Frage beantworten?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das kann ich gleich mit beantworten. Nach unserem Verständnis sollten weit über 90 Prozent, schätze ich, ambulant passieren. Es gibt kaum einen Grund, diese Patienten stationär zu haben. Deshalb muss es ambulant organisiert sein.

Ich wollte noch kurz die Brücke schlagen, warum das hier etwas Besonderes ist. Wir haben bisher sonst nie PET als Eingangskriterium genommen, auch nicht für Radionuklid oder Antikörperkonjugate. Der Punkt ist, dass die Eingangskriterien der Zulassungsstudien PET genommen haben. Das heißt, unsere klinische Indikation für alles, was wir in den Leitlinien

schreiben werden, wird sich an VISION und TheraP orientieren. Da wird genau differenziert, ob Patienten leuchten und ob sie in allen Manifestationen leuchten. Wie Frau von Amsberg sagte, gibt es eine Gruppe von Patienten, bei denen wir allen Hoffnungen zum Trotz sagen müssen, es bringt nichts. Nehmt lieber eine andere Therapie. Das ist wenig ansprechend, und ihr habt dann nur die Hämatotoxizität.

Das ist hier anders. Deshalb hängen wir so sehr an dem PET-CT. Es erlaubt uns, im besten Sinne eine Therapiesteuerung vorzunehmen, und das passt zur Studie. Wir könnten auch formal sagen, wir sagen dem Pathologen, er soll PSMA nachweisen. Dann findet er das. Das hilft uns aber nicht, wenn im originalen Prostatapräparat PSMA drauf war, aber die Knochenmetastasen nicht leuchten oder ein Teil der Metastasen nicht mehr leuchtet. Deshalb ist es für uns so kritisch, das zu selektionieren, und deshalb hängen wir so an dem PET-CT und wie gerade gesagt an der ambulanten Versorgung, dass wir die Patienten dafür nicht stationär aufnehmen müssen. Das Krankheitsbild erfordert das nicht.

Frau Dr. Behring: Vielen Dank. Das war hilfreich. Wir bleiben beim Thema. Ich habe viele Kliniker nicken sehen. Frau Teupen hat auch zum PET-CT eine Frage, dann müssen wir zur anderen Frage kommen.

Frau Teupen: Vielen Dank. Herr Wörmann, Sie wissen, das Thema PET-CT ist im Gemeinsamen Bundesausschuss ein schwieriges Thema. Dann ist es letztlich nur sinnvoll, dass wir das PET-CT in den Beschluss als zwingende Voraussetzung in die GKV-Leistungen aufnehmen. Das wäre im Prinzip die einzige Lösung, die wir haben, wenn Sie sagen, die Evidenz ist eindeutig viel besser. In der ASV wird keine Nutzenbewertung gemacht, weil wir nicht sehen wollen, dass nur Patienten im Rahmen der ASV behandelt werden können. Dann ist die Frage: Sind sie im Prinzip schon fertig für die ASV? Da habe ich es einmal richtig bestätigt, dann müssten wir das in den Beschluss aufnehmen, um das Problem zumindest für diese Indikation zu lösen. Herr Wörmann hat genickt, wie ich sehe.

Frau Dr. Behring: Was wir in den Beschluss aufnehmen, müssen wir sehen. Aber es ist wichtig, das zu klären. Für uns war wichtig, zu sehen, warum es nicht mit einer anderen Diagnostik gemacht werden kann. Warum muss es das PET sein? Warum kann es nicht etwas anderes sein?

Die nächste komplexe Frage, die Frau Müller gestellt hat, war, dass in der Studie viele eine andere Therapie gewünscht haben. Es war eine offene Therapie. Wie geht man damit um? Nach den Schulungen hat sich das etwas gebessert. Das war noch der Hintergrund. Ich hoffe, Sie können sich an die Frage erinnern. Wer mag diese Frage beantworten? – Frau Skorupa, bitte

Frau Dr. Skorupa (Novartis): Vielen Dank für die Frage, Frau Müller. Sie haben nach der Verblindung und den Drop outs gefragt. Verblindung war nicht möglich, weil wir mit einem radioaktiven Therapeutikum eine Verblindung nicht umsetzen können. Man kann auf jedem Smartphone einen Geigerzähler installieren oder in den Baumarkt gehen. Das Problem war die hohe Drop out-Rate. Das waren zu Beginn der Studie im Kontrollarm 56 Prozent, dann wurden entsprechende Korrekturmaßnahmen durchgeführt. Das war die Schulung der Zentren auf die Durchführung der Studie, die Randomisierung und wie man den Patienten dazu aufklärt. Es war aber auch – und das ist ein wichtiger Aspekt – die Tatsache, dass die Onkologen und die Nuklearmediziner hier sehr eng zusammenarbeiten müssen. Die interdisziplinäre Zusammenarbeit wurde gestärkt, und es wurden Zentren geschlossen, die besonders hohe Drop out-Raten hatten, weil die GCP-konforme Studiendurchführung nicht mehr gewährleistet war. Das hat sich ab dem 5. März 2019 gebessert, weshalb wir dieses Analyseset nachgereicht haben.

Frau Dr. Behring: Danke schön. Frau Müller, ist Ihre Frage beantwortet?

Frau Dr. Müller: Ich habe den Eindruck, dass es noch andere Meldungen dazu gibt. Ich höre mir das erst einmal an, dann würde ich gegebenenfalls sagen, sie ist noch nicht ganz beantwortet.

Frau Dr. Behring: Danke. Wir beginnen mit Frau von Amsberg und anschließend Herr Wörmann.

Frau Prof. von Amsberg (DGHO): Sie haben gefragt, warum Cabazitaxel nicht im Vergleichsarm war. In der VISION-Studie war der Standard of care ein Teil des experimentellen Arms. Für mein Verständnis war es zu dem Zeitpunkt, aufgrund des zu erwartenden hohen Toxizitätsgrades nicht vertretbar, gerade was die Blutbildung angeht, eine Chemotherapie plus eine Radioligandentherapie zu ermöglichen. Wir haben vorhin gesagt, es gab die TheraP-Studie aus Australien, in der man unter anderem die Hämatotoxizität von Cabazitaxel und der Lutetium-Radioligandentherapie verglichen hat. Man hat gesehen, dass die Chemotherapie tendenziell noch toxischer ist, und wenn man sich vorstellt, man würde beides aufaddieren, wäre das, finde ich, für die Patienten in diesem palliativen Setting nicht möglich, nicht vertretbar gewesen. Deshalb war der Einschluss der Cabazitaxel-Patienten sicher schwierig. Das war in der Studie – entweder sollten sie Cabazitaxel abgelehnt haben oder zu einem späteren Zeitpunkt nicht Cabazitaxel-fit sein – als mögliches Einschlusskriterium berücksichtigt.

Die TheraP-Studie, die vorhin von Herrn Grimm angesprochen wurde, ist eine Studie, die aufgrund des Phase-II-Designs nicht dieselbe Wichtung hat, aber diese Frage, glaube ich, sehr gut beantwortet. Es ist eine Studie, in der in einer stark vorselektionierten Patientenpopulation mit zwei PET-CT und zusätzlich dem Glukose-PET Lutetium-Radioligandentherapie direkt mit Cabazitaxel verglichen wurde. Da hat man gesehen, dass das Gesamtüberleben der Patienten zwar vergleichbar ist, aber was die anderen Endpunkte angeht, die Radioligandentherapie die Nase vorn hat, insbesondere was das Nebenwirkungsprofil und die Lebensqualität angeht.

Frau Dr. Behring: Ich glaube, es gibt zwei Nachfragen dazu, einmal von Herrn Vervölgyi und danach von Frau Müller.

Herr Dr. Vervölgyi: Einen Teil davon hat Frau Amsberg schon beantwortet. Diese Frage hatte ich auch. Es wäre sicherlich schwierig gewesen, das ist richtig, aber man hätte im Vergleichsarm Cabazitaxel erlauben können. Das hätte vielleicht einiges daran geändert, wie viele Patienten abbrechen. Wenn man sich die TheraP-Studie anschaut, dann sind es deutlich weniger, die keine Therapie bekommen haben. Die Frage wäre deshalb an den Hersteller: Warum haben Sie das nicht gemacht, weil Cabazitaxel genau in der Therapiesituation eine empfohlene Therapie darstellt, zumal Sie zu Beginn der Studie noch nicht einmal als Einschlusskriterium hatten, dass sie nicht Cabazitaxel-geeignet waren?

Frau Dr. Behring: Ich glaube, das war auch Frau Müllers Nachfrage. Herr Holler oder Frau Skorupa, möchten Sie etwas dazu sagen?

Frau Dr. Skorupa (Novartis): Die Studie war im Vergleich mit dem best standard of care aufgesetzt. Wir hatten das im Vorfeld in einer G-BA-Beratung besprochen. Anhand der Patientencharakteristika sieht man, dass alle Patienten eine Vorbehandlung mit Docetaxel hat und über 40 Prozent bereits ein Cabazitaxel gesehen haben und wir daher diesen switch in mode of action in den Vordergrund gestellt haben. Deshalb wurde das Cabazitaxel nicht berücksichtigt, weil wir davon ausgehen, dass die Ärzte in der Auswahl schon berücksichtigt haben, wer für eine solche Therapie geeignet ist und wer nicht.

Frau Dr. Behring: Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, ich kann das beantworten. Der Grund ist, dass die Daten zu Cabazitaxel 2019 publiziert wurden. Das war der Grund, als damals die Zweitlinientherapie Enzalutamid oder Abirateron gegen Cabazitaxel verglichen wurde, von de Witt publiziert, und das hat die Akzeptanz für Cabazitaxel deutlich gesteigert. Sie haben es

hier auch diskutiert. Wir haben die Hämatotoxizität sehr intensiv diskutiert, da war VISION aber schon konzipiert. Deshalb war es für uns so wichtig, die TheraP-Studie, die zweite australische Studie, in unsere Stellungnahme aufzunehmen. Dabei kam auch heraus, dass die Wirksamkeit höher ist, allerdings zulasten der Toxizität. Das heißt, Cabazitaxel ist toxischer als Lutetium. Wir denken das zusammen.

In den letzten Jahren hat sich gerade beim Prostatakarzinom sehr viel geändert. Ich glaube, es war richtig, als VISION konzipiert wurde, Cabazitaxel nicht aufzuoktroyieren. Das hätten viele Kolleginnen und Kollegen, glaube ich, nicht mitgemacht. Jetzt ist es für uns eine klare Alternative. Deshalb ist es wichtig, die Phase-II-Studie mit hineinzudenken, wo wir zumindest sehen, was die Wirksamkeit angeht, dass es akzeptabel ist, dass aber bei einer Entscheidung über Toxizität in diesem Falle das Lutetium besser abschneiden würde. Beantwortet das Frau Müllers Frage?

Frau Dr. Müller: Ja insofern, als mir jetzt klargeworden ist, dass zum Zeitpunkt der Studienplanung Cabazitaxel im Komparatorarm nicht angeboten wurde, weil es damals noch eher kritischer gesehen wurde. Als die Studie anlief, hat sich das geändert. Was ich noch nicht ganz verstehe, ist, wie die Schulungen helfen. Ganz verstanden habe ich es noch nicht.

Vielleicht noch: Das IQWiG hat eine getrennte Bewertung vorgenommen und gegenüber Cabazitaxel bei den Patienten, die dafür geeignet wären, den Zusatznutzen nicht als belegt gesehen, das Gleiche für Olaparib, unabhängig, ob die in der Studie waren oder nicht. Das mit der Vortherapie war auch ein Problem, das angesprochen wurde. Es ist für uns wichtig, wie die Experten das einschätzen.

Frau Dr. Behring: Versuchen wir noch einmal, die Frage zu beantworten. Wenn es nicht klappt, müssen wir es, glaube ich, so hinnehmen. Herr Professor Grimm, danach Herr Wörmann und Frau Amsberg.

Herr Prof. Dr. Grimm (Deutsche Gesellschaft für Urologie): Nach meinem Verständnis – der pharmazeutische Unternehmer mag mich korrigieren – war es so, dass die Patienten Cabazitaxel-ungeeignet sein mussten. Nichtsdestotrotz hatte ein Teil der Patienten, ich glaube, größenordnungsmäßig 20 Prozent, ohne dass ich die Daten vorliegen habe, hinterher doch noch eine Cabazitaxel-Chemotherapie gesehen, was angesichts der in der Regel fortgeschrittenen Erkrankung, die hier behandelt wurde, verständlich ist. Aber wenn man die Patienten primär als ungeeignet ansieht, nützt auch keine Schulung diesbezüglich. Die Schulung nützt nur, was die Patienten an Optionen haben, und das waren in der Regel neue Hormonpräparate. Das war zu dem Zeitpunkt, denke ich, auch akzeptabel.

Die Frage ist, wie die Situation heute ist. Heute ist es, wie Herr Wörmann sagte, so, dass wir letztlich die Wahl zwischen Pluvicto und Cabazitaxel haben, zum Beispiel in dieser Konstellation. Da ist es ganz klar so, dass die Daten der TheraP-Studie, die vergleichbare Effektivität suggerieren, sogar bestimmte Vorteile in Bezug auf die Effektivität suggerieren, eine deutlich bessere Verträglichkeit zeigen, dass ich den Patienten kein Cabazitaxel geben würde. Auch wenn es formal – ich denke, so haben wir die Stellungnahme zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abgegeben – in Betracht kommt, ist es etwas, was aufgrund der Daten der australischen Studie für mich nach Pluvicto kommen würde.

Frau Dr. Behring: Danke, Herr Professor Grimm. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ein kurzer Kommentar dazu: Olaparib kann Frau von Amsberg gleich aufnehmen. Olaparib ist eine andere Liga, weil eine andere biologische Konstellation vorhanden ist. Die Patienten sind potenziell anders vorbehandelt, und die Zulassung für Olaparib erfolgte erst sehr viel später als die Studie VISION konzipiert worden ist. In der klinischen Situation können wir jetzt entscheiden, womit wir anfangen. Natürlich hat Olaparib den angenehmen Vorteil für die Patienten, dass es eine orale Therapie ist.

Insofern werden sich, wenn es keine Kontraindikation hämatologischer Art gibt, viele für Olaparib entscheiden. Dann würde Pluvicto bei diesen Patienten in die nächste Linie rutschen.

Frau Dr. Behring: Frau von Amsberg.

Frau Prof. von Amsberg (DGHO): Ich will noch kurz auf die hohe Abbrecherquote eingehen. Bei Pluvicto oder insgesamt bei der Lutetium-Radioligandentherapie haben wir es mit einem gewissen Stolz, letztlich auch mit einer deutschen Idee zu tun und hatten relativ früh viele retrospektive Daten, auch Daten aus kleinen Fallsammlungen, die eine sehr hohe Effektivität versprochen haben. Die Kollegen haben damals auf den internationalen Kongressen mit großer Begeisterung auf diese Daten geschaut, was dazu geführt hat, dass sich plötzlich alle die neue Therapie für ihre Patienten gewünscht haben. Es ist am Anfang wahrscheinlich auch eine gewisse Emotionalität der Behandler gewesen, zu sagen, wenn es nicht klappt, schaffe ich es vielleicht irgendwie außerhalb der Studie, und dadurch gab es eine gewisse Abbrecherrate.

Nachdem die Schulung gesagt hat, salopp gesagt, Leute, so werden wir diese Studie nicht fertig rekrutieren, hat das wiederum an den Intellekt der Behandler und der Patienten appelliert, die Therapie im Rahmen der Studie fortzusetzen, gegebenenfalls eine Folgetherapie anzuschließen. Aber man muss sagen, die ersten Daten, die zur Radioligandentherapie publiziert wurden, haben eine extrem hohe Erwartungshaltung bei allen Patienten und Behandlern geschürt, und deshalb, denke ich, gab es die hohe Abbrecherquote.

Frau Dr. Behring: Vielen Dank. Frau Müller, hat sich Ihre Nachfrage erübrigt, oder besteht sie noch?

Frau Dr. Müller: Das war eigentlich das Entscheidende, was ich vermutet habe, offene Studie, sie lässt sich nicht verblinden, und es führt dazu, dass man vorher schon weiß, es ist ein deutlicher OS-Vorteil, dass das bekannt war und das die Patienten im Komparatorarm zu einem relevanten Anteil oder unterstützt von ihren Behandlern versucht haben, in den Verumarm zu kommen. Das verstehe ich. Das kann man kaum vermeiden. Das einzige, was mich irritiert hat, war, dass postuliert wurde, dass sie eine Taxantherapie wollten, obwohl sie in der Studie schon zu einem relevanten Anteil eine Taxanvortherapie hatten. Ihre Begründung ist für mich plausibel, und wir haben das Glück, dass wir hier Daten haben, die nicht ganz so verzerrt sind. Die Frage ist: Schaut man sich in solchen Fällen die Safety nicht an, oder ist die Aussagesicherheit herabgesetzt? Aber das müssen wir hier nicht mehr diskutieren. Das hat mir in dieser Hinsicht auf jeden Fall sehr geholfen. Wir können nur auf der Basis der Daten, die uns vorliegen, entscheiden. Daten versus Cabazitaxel haben wir vom IQWiG nicht bewertet. Insofern können wir dazu keine Aussage machen.

Frau Dr. Behring: Wir haben als weitere Fragesteller Frau Zaulig und Herrn Vervölgyi, der noch eine offene Frage hatte. Frau Zaulig von der DKG, bitte.

Frau Zaulig: Ich habe zwei Fragen an die Kliniker. Die erste Frage zielt auch auf die Taxane ab. Gemäß S3-Leitlinie Prostatakarzinom stellt für Patienten, die bereits ein Taxan in der Vortherapie erhalten haben, Cabazitaxel eine weitere Therapieoption dar. Wie sieht es bei Patienten aus, die mit zwei taxanbasierten Chemotherapien vortherapiert wurden, insbesondere bei Patienten mit reduziertem Allgemeinzustand? Stellt hier eine dritte Taxantherapie zusätzlich zur supportiven Therapie eine mögliche Option dar? Wird das in der Klinik so gemacht und wenn ja, betrifft es einen relevanten Anteil an Patienten?

Frau Dr. Behring: Frau von Amsberg.

Frau Prof. von Amsberg (DGHO): Das würde letztlich eine Reexposition bedeuten, weil wir aufgrund des Resistenzmechanismus über das P-Glykoprotein bei Docetaxelresistenz sinnvollerweise keine Docetaxelreexposition ohne einen signifikanten Wirkverlust haben. Dann würde es entweder in Richtung Cabazitaxel- oder Decetaxelreexposition gehen, weil Paclitaxel, das als drittes Taxan denkbar wäre, in einem sehr hohen Maß Substrat des P-

Glykoproteins ist und damit eine zu erwartende Resistenz vorhanden wäre. Man muss sagen, das ist sicher eine kleine Patientengruppe. Ich überschaue über die Jahre sehr viele Patienten, und es gibt insgesamt wenige Daten, die das unterstützen. Man kann das im Einzelfall bei einem sehr guten Allgemeinzustand und wenig anhaltender chronischer Toxizität nach Aufklärung des Patienten zur Symptomkontrolle anbieten, aber es ist eine kleine Patientengruppe und ausschließlich den Patienten mit hohem körperlichem Fitnesszustand vorbehalten.

Frau Dr. Behring: Ergänzend Herr Grimm.

Herr Prof. Dr. Grimm (Deutsche Gesellschaft für Urologie): Ich glaube, das kommt nicht in Betracht, zumindest dann nicht, wenn der Patient noch kein Pluvicto gesehen hat.

Frau Dr. Behring: Frau Zaulig nickt. Ich glaube, ihre Frage ist beantwortet.

Frau Zaulig: Genau. Das haben wir uns so gedacht, wollten aber trotzdem noch einmal nachfragen. Ich hätte noch eine zweite Frage. Darf ich die stellen?

Frau Dr. Behring: Gerne.

Frau Zaulig: Weiterhin würde uns von den Klinikern der Stellenwert der Radiotherapie bei best-supportive care in diesem Anwendungsgebiet interessieren.

Frau Dr. Behring: Herr Grimm.

Herr Prof. Dr. Grimm (Deutsche Gesellschaft für Urologie): Die Radiotherapie ist eine lokale Therapie. Sie kommt vor allem zur Anwendung, wenn bei Patienten Instabilitäten am Knochen drohen oder auch für eine punktuelle Schmerzbestrahlung, vor allem bei Knochenmetastasen. Ansonsten spielt sie in dem Stadium, in dem Pluvicto zum Einsatz kommt, keine Rolle – rein palliativ ergänzend.

Frau Dr. Behring: Das war, glaube ich, relativ klar. – Herr Vervölgyi, Sie hatten noch eine andere Fragen, weshalb Sie sich gemeldet haben.

Herr Dr. Vervölgyi: Genau. Trotzdem möchte ich auf das eingehen, was Frau Müller gerade gesagt hat, nämlich dass es sich in einer offenen Studie nicht vermeiden lässt. Da gebe ich Ihnen vollkommen recht. Das ist einfach so, gerade wenn die Erwartung der Patienten aufgrund von Vorwissen so ist, wie sie ist. Das macht die Daten nicht sicherer, sagen wir es einmal so. Das ist leider das Problem, mit dem wir umgehen müssen. Hier haben wir eine Situation, die im Vergleich zu anderen Situationen sehr extrem ist. Wenn man überlegt, bei den PRO-Endpunkten gehen im Vergleichsarm nur 56 Prozent der Patienten ein. Wir sind hier nicht bei der Grenze von 15 Prozentpunkten Unterschied bei denen, die in die Auswertung eingehen, sondern bei 30, also schon in ganz anderen Sphären unterwegs. Man muss sich überlegen, wie aussagekräftig die Daten dann sind.

Was die UE-Daten angeht: Auch das muss man sich genau anschauen. Die 15 Prozent sind keine feste Grenze. Das muss man im Gesamtkontext sehen. Aber hier ist es in einem Bereich, der bei den Effekten, die wir sehen, nicht mehr sinnvoll interpretierbar ist. Das ist eine Situation, die man berücksichtigen muss.

Ich habe eine Frage zu der Studie TheraP, die schon einige Male genannt wurde, und zwar zur Dosierung des Lutetiums in der Studie. Das ist anders gemacht worden als in der Zulassung. Es ist keine Pluvicto-Studie, sondern eine Selbsterstellung in der Studie. Es wurde so gemacht, dass sie bei 8,5 Gigabecquerel angefangen haben und in jedem Zyklus über die sechs Zyklen in der Dosierung 0,5 Gigabecquerel heruntergegangen sind. Dazu habe ich die Nachfrage an die Kliniker, welche Bedeutung das bezogen auf patientenrelevante Endpunkte haben kann. An den Hersteller habe ich die Nachfrage, aus welchen Gründen er die Studie ausgeschlossen hat.

Frau Dr. Behring: Beginnen wir mit den Klinikern zur Dosierung in der Studie TheraP. Glauben Sie, dass die Dosierung eine Auswirkung hat, dass man den Vergleich überhaupt heranziehen kann? Danach kommen wir zum Hersteller. Herr Professor Lapa, bitte.

Herr Prof. Dr. Lapa (Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin): Ich glaube, die Rationale dahinter ist, dass man am Anfang, wenn man die meiste Tumorlast hat, etwas mehr von dem Wirkstoff anbieten möchte, dass man quasi die Metastasen besser abdeckt und dass man mit jedem Zyklus mit dem avisierten Therapieansprechen weniger Tumormasse hat, in der das Medikament binden muss, und indem man die Dosis verringert, vielleicht weniger Toxizität für die normalen Organe, also Speicheldrüse oder gesundes Knochenmark erzielen möchte. Wie viel das in der Realität an Effekten und Toxizität ausmacht, ist, glaube ich, eher vernachlässigbar. Aber es ist nur ein Gefühl.

Frau Dr. Behring: Vielen Dank für Ihre Antwort. Herr Vervölgyi hat eine Nachfrage.

Herr Dr. Vervölgyi: Genau, eine kurze Nachfrage dazu: Gibt es dazu Daten? Sie haben das Gefühl geäußert, dass es wenig ausmacht, aber gibt es irgendwelche belastbare Evidenz, an der man das festmachen kann?

Herr Prof. Dr. Lapa (Deutsche Gesellschaft für Nuklearmedizin): Es gibt meines Wissens keine belastbaren Daten.

Frau Dr. Behring: Dann kommen wir zur zweiten Frage, die in Richtung Hersteller geht. Warum ist die Studie ausgeschlossen worden?

Frau Dr. Skorupa (Novartis): Die TheraP-Studie ist ein Investigator Initiated Trial in Australien gewesen, die wir neben anderen Geldgebern finanziell unterstützt haben. Es gab diverse Gründe, weshalb wir sie nicht im Dossier berücksichtigt haben. Einer ist, dass die Cabazitaxel-Dosis, die genutzt wurde, nicht unserer Zulassung entspricht. Das sind eher 20 Milligramm pro Quadratmeter versus 25 Milligramm, wie es der europäischen Zulassung entspricht. Unser Ansatz mit der VISION-Studie war, eine standardisierte Dosis in einem festen Schema zu geben, wie es auch zur Zulassung geführt hat.

Frau Dr. Behring: Okay. Die Dosierung von Cabazitaxel war auch nicht richtig. – Herr Grimm, bitte.

Herr Prof. Dr. Grimm (Deutsche Gesellschaft für Urologie): Zur Dosierung von Cabazitaxel muss man sagen, dass es eine vergleichende Studie Cabazitaxel 25 Milligramm gegen 20 Milligramm gibt, die mit Ausnahme einer etwas geringeren Ansprechrate keine Nachteile für die 20-Milligramm-Dosierung zeigt, sodass das durchaus ein de facto-Standard in vielen Kliniken ist.

Frau Dr. Behring: Vielen Dank für die Ergänzung. Herr Vervölgyi, hat Ihnen das gereicht?

Herr Dr. Vervölgyi: Ja, danke.

Frau Dr. Behring: Herr Sievers von der GKV, bitte.

Herr Sievers: Ich habe eine Frage zum eingesetzten Therapiestandard, wie es hier genannt wird, Enzalutamid und Abirateron. In der Studie haben 43 bzw. 55 Prozent mindestens zwei Androgenrezeptorinhibitoren bekommen. Wie ist das zu bewerten? In der S3-Leitlinie wird die Therapiesequenz von NHA nach NHA sehr kritisch bewertet und von Wirksamkeitsverlusten und Kreuzresistenzen gesprochen. Ist bei diesen Patienten der Einsatz der NHA noch adäquat?

Frau Dr. Behring: Herr Professor Grimm.

Herr Prof. Dr. Grimm (Deutsche Gesellschaft für Urologie): Natürlich müssen wir wie bei allen Therapien von Linie zu Linie von einem Wirkverlust ausgehen. Das Problem ist, dass dann nicht mehr viele Therapieoptionen übrig bleiben. Was sollten wir den Patienten alternativ geben?

Deshalb ist das wie ein best supportive care-Arm. Wir sind in einem Bereich, in dem es keine guten Therapieoptionen mehr gibt.

Frau Dr. Behring: Ich nehme noch Herrn Wörmann dran, danach können Sie noch einmal nachfragen, Herr Sievers.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Herr Grimm und ich verantworteten das Kapitel aus der S3-Leitlinie, das Sie gerade zitiert haben, damals in der Redaktion. Der Hauptpunkt, den wir darüber geschrieben haben, war Wechsel des Therapiekonzeptes bei Resistenz unter Abirateron oder Enzalutamid. Das heißt, dass wir andere Optionen vorziehen, wenn es sie gibt. Das sind Diskussionen, die wir oft geführt haben. Das ist eine Gruppe von sehr alten Patienten, denen wir keine Chemo geben würden. Es gibt ohne BRCA-Mutation keine Evidenz dafür, dass wir einen PARP-Inhibitor einsetzen dürfen. Pluvicto war bisher nicht erhältlich. Insofern, glaube ich, war es wichtig, dass wir die NHA-Wiederholung nicht verboten haben, würden aber heute vorziehen, einen Therapiewechsel einzuleiten.

Frau Dr. Behring: Herr Sievers, Sie haben zurückhaltend genickt. War das die Beantwortung der Frage?

Herr Sievers: Letztlich geht meine Frage dahin, dass als Folgetherapie bis zu 20 Prozent der Patienten die Cabazitaxel-Therapie bekommen haben. Da wäre, wenn ich das richtig verstehe, eigentlich ein Therapiewechsel angezeigt gewesen, vor allem für Patienten, die gegebenenfalls schon zwei NHA bekommen haben. Dann wäre Cabazitaxel die bessere Therapieoption im standard of care-Arm gewesen.

Frau Dr. Behring: Cabazitaxel haben wir schon viel diskutiert. Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich traue mich, noch einmal zu wiederholen, was wir eben gesagt haben. Es ist in der Tat so, dass sich die Akzeptanz für Cabazitaxel geändert hat, seit wir das vor sechs, sieben Jahren diskutiert haben, und wir dosieren heute etwas niedriger, als es formal in der Zulassung steht. Wir trauen uns, auf 20 Milligramm zu gehen und die Intervalle so zu adaptieren, dass die Hämatotoxizität akzeptabel ist. Trotzdem der Hinweis: In der vergleichenden Studie TheraP, die hier diskutiert wurde, ist die Toxizität von Pluvicto niedriger als unter dem niedrigdosierten Cabazitaxel. Insofern ist unsere Sympathie, glaube ich, deutlich geworden, dass wir eher dazu neigen, den Patienten heute das anzubieten.

Frau Dr. Behring: Herr Sievers?

Herr Sievers: Danke schön.

Frau Dr. Behring: Ich merke gerade, die Fragesteller erschöpfen sich. Ich schlage vor, dann binden wir diese Anhörung ab. Herr Holler, mögen Sie zusammenfassen, was in den letzten 55 Minuten diskutiert wurde?

Herr Dr. Holler (Novartis): Das darf ich gern versuchen. Erst einmal darf ich mich für das Interesse und die zahlreichen Fragen bedanken. Ich glaube, dass es durch die Stellungnahme klar wird, dass es unterschiedliche Teilpopulationen in der Studie sind. Die Ergebnisse sind konsistent und belegen in allen relevanten Aspekten den Zusatznutzen von Pluvicto gegenüber der zVT, im Bereich der Quality of life haben wir Hinweise, die wir vorsichtig interpretieren müssen, aber ich glaube, das geht erfreulicherweise alles in die richtige Richtung, sehr gleichgerichtet, konsistente Effekte über verschiedene Endpunktkategorien. Von daher danke ich für die Diskussion.

Frau Dr. Behring: Vielen Dank. Alles, was gefragt und geantwortet wurde, geht in die Würdigung dieses Dossiers ein. Ich wünsche Ihnen allen einen schönen Nachmittag.

Schluss der Anhörung: 10:58 Uhr