

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

hier: Wirkstoff Darolutamid (D-928)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses
am 7. August 2023
von 12:59 Uhr bis 13:32 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



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

Frau Dr. Stähler

Frau Dr. Dr. Burkhardt

Frau Hogger

Frau Beinhauer

Angemeldete Teilnehmende für die **Deutsche Gesellschaft für Urologie e. V. (DGU):**

Herr Prof. Dr. Grimm

Herr Prof. Dr. Hammerer

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

Frau Prof. Dr. von Amsberg

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Novartis Radiopharmaceuticals GmbH:**

Frau Dr. Langhorst

Herr Dr. Jost

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

Herr Dornstauder

Herr Renninger

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

Herr Bussilliat



Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Es ist eine Minute zu früh, aber ich sehe, alle sind zugeschaltet. Herzlich willkommen! Wir setzen die heutigen Anhörungen im Unterausschuss Arzneimittel fort. Wir sind jetzt bei Darolutamid, neues Anwendungsgebiet, metastasiertes hormonsensitives Prostatakarzinom. Basis der heutigen Anhörung ist das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die darauf fußende Dossierbewertung des IQWiG vom 26. Juni diesen Jahres. Zu der haben Stellungnahmen eingereicht der pharmazeutische Unternehmer, Bayer Vital GmbH, als Fachgesellschaften die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie sowie die Deutsche Gesellschaft für Urologie, als Verbände der Verband Forschender Arzneimittelhersteller und als weitere pharmazeutische Unternehmer Astellas Pharma GmbH und Novartis Radiopharmaceuticals GmbH.

Wir müssen die Anwesenheit feststellen, damit das im Wortprotokoll festgehalten ist. Zugeschaltet sind für Bayer Vital Frau Dr. Stäbler, Frau Dr. Burkhardt, Frau Hogger und Frau Beinhauer, für die Deutsche Gesellschaft für Urologie Herr Professor Dr. Grimm und Herr Professor Dr. Hammerer, für die DGHO Herr Professor Dr. Wörmann und Frau Professor Dr. von Amsberg, für Novartis Radiopharmaceuticals Frau Dr. Langhorst und Herr Dr. Jost, für Astellas Herr Dornstauder und Herr Renninger sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand eingeloggt, der nicht aufgerufen wurde? – Das sehe ich nicht.

Zunächst würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, einzuführen. Wer macht das für Bayer? – Bitte schön, Frau Dr. Stäbler.

Frau Dr. Stäbler (Bayer Vital): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die einleitenden Worte und vielen Dank für die Gelegenheit, in der heutigen Anhörung mit Ihnen über Darolutamid zu sprechen. Bevor wir in die Inhalte einsteigen, würde ich gerne meinem Team die Gelegenheit geben, sich kurz vorzustellen, sofern das für Sie, lieber Herr Professor Hecken, in Ordnung ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Frau Beinhauer (Bayer Vital): Mein Name ist Isabelle Beinhauer. Ich bin aus dem Market-Access-Bereich, zuständig für das vorliegende Dossier.

Frau Dr. Dr. Burkhardt (Bayer Vital): Mein Name ist Jana Burkhardt. Ich bin aus der Medizin, zuständig für die Onkologie.

Frau Hogger (Bayer Vital): Guten Tag! Mein Name ist Sarah Hogger. Ich bin zuständig für die statistisch-methodischen Aspekte.

Frau Dr. Stäbler (Bayer Vital): Mein Name ist Carolin Stäbler. Ich bin ebenfalls aus dem Bereich Market Access und verantworte dort die Nutzenbewertungen insgesamt.

Nun zu Darolutamid. Darolutamid ist ein Androgenrezeptorblocker, der seit Beginn des Jahres nun auch zur Behandlung des metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms, kurz mHSPC, in Kombination mit einer Androgendeprivationstherapie, kurz ADT, und Docetaxel zugelassen ist. Die Grundlage dieser Zulassung bildet die ARASENS-Studie, eine doppelblinde, randomisierte Studie mit über 1.300 Patienten. Somit liegt für Darolutamid eine überzeugende Evidenzlage höchster Qualität vor. Darolutamid zeigte in der ARASENS-Studie eine sehr gute Wirksamkeit gegenüber einer aktuellen Standardtherapie bei ebenso guter Verträglichkeit. Wir sehen – wie auch das IQWiG – für Patienten, die mit Darolutamid in Kombination mit ADT und Docetaxel behandelt werden, einen erheblichen Zusatznutzen.

Lassen Sie mich kurz auf die Therapiesituation eingehen. In welcher Lage befinden sich die Patienten? Das Prostatakarzinom ist die häufigste Krebserkrankung des Mannes und im fortgeschrittenen Stadium die zweithäufigste krebsbedingte Todesursache. Circa 12 Prozent

aller krebisbedingten Todesfälle sind auf ein fortgeschrittenes Prostatakarzinom zurückzuführen. Gegenstand der heutigen Anhörung ist das metastasierte hormonsensitive Prostatakarzinom. In diesem Stadium haben die Patienten bereits Fernmetastasen entwickelt, und kurative Therapieoptionen stehen nicht mehr zur Verfügung. Folglich besteht hier ein besonders hoher Bedarf für einen neuen Behandlungsansatz, der das Überleben der Patienten über die derzeitigen Behandlungsstandards hinaus signifikant verlängert und das Fortschreiten der Krankheit im bedeutenden Umfang verzögert, ohne die Verträglichkeit oder auch die Lebensqualität der Patienten relevant zu beeinträchtigen.

Was leistet Darolutamid für die Betroffenen? Die Behandlung mit Darolutamid überzeugt zunächst ganz klar mit Blick auf das Gesamtüberleben. Denn Darolutamid schenkt den Patienten wertvolle Lebenszeit. Mit einer Reduktion des Risikos, zu versterben, um mehr als 30 Prozent gegenüber dem bisherigen Behandlungsstandard ADT plus Docetaxel zeigt sich im Darolutamid-Arm ein signifikanter, klinisch relevanter Vorteil. Dies unterstreicht noch einmal deutlich, dass es sich um eine bisher nicht erreichte Verbesserung handelt. Die Darolutamid-Kombinationstherapie stellt somit einen neuen Therapiestandard mit einer erheblichen Verlängerung des Gesamtüberlebens im Vergleich zu einer aktuellen Therapieoption dar.

Auch bei der krankheitsbedingten Symptomatik erweist sich Darolutamid als hoch wirksam. Sowohl die Zeit bis zum Auftreten von symptomatischen skelettalen Ereignissen als auch die Zeit bis zum Auftreten von Schmerzen sind deutlich verlängert. Dies bedeutet einen immensen Vorteil für die Patienten, da diesen symptomatische skelettale Ereignisse wie zum Beispiel belastende operative Eingriffe oder auch Strahlentherapien zur Behandlung von metastasenbedingten Komplikationen erspart bleiben.

Gleichzeitig konnte im Rahmen der ARASENS-Studie die Lebensqualität erhalten werden, was für Patienten im mHSPC eine sehr wichtige Rolle spielt. Hinzu kommt, dass Darolutamid aufgrund der einzigartigen Molekülstruktur nicht nur sehr wirksam ist, sondern auch ein sehr vorteilhaftes Sicherheitsprofil besitzt. Obwohl Darolutamid zusätzlich zur bisherigen Standardtherapie ADT und Docetaxel verabreicht wurde, war das Auftreten von unerwünschten Ereignissen in beiden Studienarmen insgesamt vergleichbar. Dies bestätigt die sehr gute Verträglichkeit von Darolutamid auch in einer Kombinationstherapie.

Dies alles lässt den Schluss zu, dass wir heute über eine Therapie sprechen, deren Vorteile einen neuen Standard für die Versorgung von mHSPC-Patienten in Deutschland setzen.

Zusammenfassend halten wir fest, dass für Darolutamid aufgrund der Verzögerung von progressionsbedingten Schmerzen und Komplikationen, der sehr guten Verträglichkeit und des erheblichen Überlebensvorteils insgesamt ein klarer Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen besteht. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit. Nun freuen wir uns auf die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Dr. Stähler, für diese Einführung. – Meine erste Frage richtet sich an die Kliniker. Wir haben gerade von Ihnen gehört, Frau Stähler, wo aus Ihrer Sicht die Vorteile der Dreifachkombination liegen. Wir haben auch die Dossierbewertung des IQWiG gesehen. Sehen die Kliniker ein Patientenkollektiv, das von der jetzt zur Diskussion stehenden Dreifachkombination aus Darolutamid, Docetaxel und ADT gegenüber der bisher etablierten Zweifachkombination aus Docetaxel und ADT besonders profitiert? Könnte man hier in irgendeiner Form den Versuch einer Abgrenzung wagen? – Herr Wörmann, Sie hatten sich gemeldet.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Sie treffen exakt die Diskussion, die wir im Vorfeld zwischen den Experten hatten. Zunächst zur Grundrichtung: Ja, im Moment hat sich die Therapie erweitert, auch in der Diskussion, die im politischen Rahmen mit Kombinationstherapien geführt wird. Wir hatten zunächst die reine Androgendeprivation; dann hatten wir die Kombination mit den neuen hormonellen Agents, NHA abgekürzt. Dann kamen die Daten parallel

zur Wirksamkeit von Docetaxel. Jetzt kommt als nächste Stufe die Dreifachkombination. Wir haben schon bei der letzten S3-Leitlinien-Diskussion darüber debattiert, ob man Patienten mit hoher oder niedriger Tumorlast oder Metastasenlast bevorzugen sollte. In der Diskussion, die wir im Kontext dieser Nutzenbewertung geführt haben, kommen unterschiedliche Meinungen heraus. Das liegt vor allem daran, dass das Patientenkollektiv relativ heterogen ist. Ganz konkret haben wir zum Beispiel eine Gruppe von relativ jungen Patienten, die sicher anders zu bewerten sind, wenn sie schon mit 60 oder früher diese Erkrankung bekommen, als ältere Patienten. Deswegen können wir unter uns bisher – die Kollegen können mich gleich korrigieren – keine klare Empfehlung geben, wem man es geben und vor allem, wem man es nicht geben sollte. Die Zusammenfassung ist klar: Die Morbidität wird hochsignifikant gesenkt, die Mortalität wird gesenkt, und die Lebensqualität wird erhalten. In leichter Abweichung von dem, was die Methodik des pharmazeutischen Unternehmers und die Methodik des IQWiG hergeben, hat die ESMO eine Grad-4-Empfehlung gegeben, also nicht den allerhöchsten Grad, sondern Grad 4. Da spielt unter anderem herein, dass die Lebensqualität erhalten, aber eben nicht signifikant verbessert wurde. Es sind aber im Wesentlichen methodische Aspekte.

Zusammenfassend: Ja, wir sehen alle einen deutlichen Vorteil. Die Diskussion können die Kolleginnen und Kollegen weiterführen und auf Subgruppen eingehen. Im Moment fällt es uns schwer, als starke Empfehlung eine Gruppe zu präferieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Wörmann. – Nun hat sich Herr Professor Hammerer gemeldet. Bitte schön, Herr Hammerer.

Herr Prof. Dr. Hammerer (DGU): Vielen Dank, Herr Hecken. – Ich möchte unterstützen, was Herr Wörmann eben gesagt hat. In der Studie wurden Patienten behandelt, die eine metastasierte Erkrankung hatten. Es wurde nicht differenziert zwischen niedrigem und hohem Volumen oder wenig Aggressivität und hoher Aggressivität. Es wurde auf dem letzten großen Kongress eine Subgruppenanalyse durchgeführt, wo man nach den Risikoklassifikationen aufgeschlüsselt hat. Was man sieht, ist, dass der Benefit in allen Subgruppen vergleichbar ist. Von daher fällt es uns in der Tat schwer, mit einer hohen Evidenz eine Gruppe festzulegen, die nicht dafür geeignet ist. Es ist sicherlich so, dass ältere, sehr komorbide Patienten von einer solchen Intensivierung der Therapie möglicherweise nicht so stark profitieren. Aber das ist außerhalb der Tumorlast.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Hammerer. – Frau Professor von Amsberg, Sie haben nun das Wort.

Frau Prof. Dr. von Amsberg (DGHO): Ich wollte nur noch ergänzen. Sie haben in Bezug auf Docetaxel die Frage an uns gerichtet. Man muss ganz klar sagen: Nein, es gibt keine Subgruppe, die nicht von der Dreifachkombination insbesondere im Vergleich zu Docetaxel profitieren würde. Das hat dazu geführt, dass die Empfehlung eher dahin gehend ist, keine Hormonchemotherapie, also ADT/Docetaxel als Doppelkombination, mehr einzusetzen.

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

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Zur Frage welche Subgruppe kann man identifizieren. Eine Sache sollte man sich klarmachen: Bei Patienten, die eine ausreichende Lebenserwartung haben, geht es nicht um die Frage, ob sie eine Chemotherapie bekommen oder nicht, sondern: Bekommen sie die Chemotherapie früh und haben relativ lange Ruhe, oder bekommen sie sie spät? Da ist im Grunde genommen die Frage – die ist schwierig zu beantworten –: Wann können sie die Chemotherapie am besten tolerieren? Können sie sie am besten tolerieren, wenn sie einen Rückfall haben und schon älter sind? Können sie sie frühzeitig gut tolerieren? Leiden sie dann langfristig unter Nebenwirkungen wie einer Polyneuropathie, von der auch etwas übrig bleiben kann? Es ist eine individuelle Entscheidung, welche Patienten eine Tripletherapie bekommen sollen. Ich bin nicht ganz auf einer Linie mit Herrn Hammerer. Die

Punktschätzer für Low Volume und High Volume sind ziemlich ähnlich. Das kann Herr Vervölgyi wahrscheinlich besser erläutern. Die Konfidenzintervalle sind denke ich so weit, dass wir über die Low-Volume-Gruppe keine Aussage treffen können. Da wird man ein längeres Follow-up abwarten müssen. In der Studie ist eine große Schnittmenge aus Patienten, die High Volume und High Risk gehabt haben. Diese Patienten benötigen diese Therapie in der Tat. Ob das für die Low-Volume-Patienten gilt, weiß ich nicht. Low-Volume-Patienten können trotzdem High Risk Features haben. Das kann nicht anders sein; man braucht sich nur die Tabellen anzuschauen. Es ist ganz schwer. Ich glaube, es macht sich eher an der potenziellen Lebenserwartung eines Patienten fest, ob er eine frühe oder späte Chemotherapie bekommen soll. Eine späte Chemotherapie wäre für mich speziell die nächste Linie, wenn er nur ein neues Hormonpräparat bekommt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Grimm. – Ich schaue in die Runde: Gibt es Fragen zu diesem Komplex seitens der Bänke, PatV? – Keine. – Ich hätte noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie führen in Ihrer schriftlichen Stellungnahme aus, dass aus dem Messinstrument NFPSI-17 auch Aussagen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität ableitbar wären. Das hat sich mir nicht absolut erschlossen. Vielleicht könnten Sie uns hierzu noch ein paar Erläuterungen geben. – Frau Beinhauer.

Frau Beinhauer (Bayer Vital): Wir haben in unserer Studie den Lebensqualitätsfragebogen, den NFPSI-17, verwendet. Der NFPSI-17 wurde, basierend auf dem FACT-P, entwickelt, der bereits in mehreren Nutzenbewertungsverfahren in der Endpunktkategorie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität anerkannt wurde. Wir sehen in unseren Analysen von diesem Lebensqualitätsfragebogen den Erhalt der Lebensqualität als bestätigt. Die Punkte der Lebensqualität – um das zu verdeutlichen – sind abgedeckt durch Fragen wie: „Ich kann mein Leben genießen“ oder „Ich bin derzeit mit meinem Leben zufrieden“. Diese Fragen zielen insgesamt darauf ab, dass der Patient seine Lebensqualität als Ganzes resümiert.

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

Herr Dr. Vervölgyi: Vielleicht direkt als Replik dazu. Der NFPSI-17 besteht, wie der Name sagt, aus 17 Items. Von diesen 17 Items sind 14 reine Symptomabfragen. Die drei übrigen Fragen, von denen Sie gerade zwei zitiert haben, Frau Beinhauer, sind insgesamt nicht geeignet, um das komplexe Konstrukt der Lebensrealität abzubilden. Um die verschiedenen Dimensionen, die man hat, wirklich gut abbilden zu können, bräuchte man mehrere Items. Deswegen gab es den FACT-P – es gibt ihn immer noch – mit seinen 34 Items, der sicherlich deutlich mehr in die Breite geht. Übrigens ist dieses Instrument von den Entwicklern als Symptomindex – der heißt auch so, SI steht für Symptomindex – entwickelt worden und nicht als Instrument der gesundheitsbezogenen Lebensqualität.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Vervölgyi. – Frau Hogger.

Frau Hogger (Bayer Vital): Der NFPSI-17 ist so entwickelt worden, dass die Patienten die einzelnen Items des FACT-P erhalten haben und diese gerankt haben, ob sie für sie wichtig sind oder nicht. Das wurde sowohl von den Patienten als auch von den medizinischen Experten gemacht. Die Items, die auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität betreffen, wurden in ihrer Wichtigkeit abgestuft dargestellt. Die wichtigsten wurden in den Fragebogen genommen. Das bedeutet, dass wir hier tatsächlich eine Einschätzung von Patienten und von medizinischen Experten haben, was aus dem FACT-P wirklich wichtig ist. Das ist schon ein Hinweis darauf, dass genau die Items, die in dem NFPSI-17 sind, für die Patienten besonders relevant sind. – Danke.

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

Herr Dr. Vervölgyi: Dass die Items nicht relevant wären, habe ich nicht gesagt. Ich glaube auch nicht, dass man wirklich behaupten kann, dass die Items für die Patienten nicht besonders relevant sind. Die Frage ist nur: Bilden sie die gesundheitsbezogene Lebensqualität ab? Das muss man bei der Entwicklung des Fragebogens berücksichtigen. Dass man Patienten

fragt, welche Fragen für sie wichtig sind, finde ich völlig in Ordnung. Die Frage ist am Ende jedoch: Ist das Instrument noch valide, um Aussagen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität zu treffen? Das sind zwei unterschiedliche Dinge.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Vervölgyi. – „Ich kann mein Leben genießen“. Diese Frage würde ich am liebsten montags nicht beantworten – ohne damit etwas über die Wertigkeit ausdrücken zu wollen. – Fragen, bitte, Bänke, PatV. – Herr Schmidt, GKV-SV.

Herr Schmidt: Vielen Dank, Herr Hecken, und vielen Dank für die Vordiskussion. – Wir haben Fragen zur allgemeinen therapeutischen Situation im Anwendungsgebiet. Dazu ist von Herrn Wörmann schon ausgeführt worden, was in den letzten Jahren alles passiert ist. Wir haben uns die Frage gestellt, wie die Folgetherapien nach der Tripletherapie mit ADT, Docetaxel und Darolutamid in der Klinik aussehen. In der Studie ist es so, dass die meisten Patienten eine neue hormonelle Substanz, Cabazitaxel oder Docetaxel, erhalten haben. Man kann in den Studienunterlagen nicht so richtig differenzieren, in welchem Stadium das erfolgt ist. Nach der Leitlinienempfehlung ist es so, dass die Patienten mit NHA oder Taxan weiterbehandelt werden. Wird bei der Entscheidung zu einer Folgetherapie im kastrationsresistenten Stadium stadienübergreifend auf die Vortherapie geschaut, oder muss die zulassungsrechtlich relevante Vortherapie, zum Beispiel mit Docetaxel, für symptomatische Patienten vor einem NHA im kastrationsresistenten Stadium erfolgt sein? Wie wird das in der Praxis gehandhabt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schmidt. – Wer kann dazu etwas sagen? – Frau Professor von Amsberg.

Frau Prof. Dr. von Amsberg (DGHO): Ich kann es gerne versuchen. Einordnen wollen würde ich, dass die NHAs die androgenrezeptorgerichteten Medikamente sind und die Taxane das Docetaxel und das Cabazitaxel. Wir betrachten immer und zu jedem Stadium insgesamt den Patienten mit seinen Vortherapien. Entscheidend für die Erstlinienbehandlung im mCRPC-Stadium wird sicher sein, welche Vortherapie es gab, ob es eine ADT-Monotherapie war. Das sollte heute für das Gros der metastasierten Patienten nicht mehr der Fall sein. War es eine intensiviertere Hormonbehandlung, ein NHA, sprich: eine androgenrezeptorgerichtete Medikament plus die ADT, oder war es die Dreifachkombination? Ich gehe davon aus, dass, basierend auf den Ergebnissen der ARASENS – es gibt eine zweite Tripletherapiestudie, die PEACE-1-Studie mit dem Abirateron –, eine Hormonchemo, also ADT plus Docetaxel, im Praxisalltag nicht mehr Anwendung finden sollte. Basierend darauf, was gegeben worden ist, wird die weitere Therapieempfehlung ausgesprochen werden. Dazu gehört sicher die molekularpathologische Testung auf das BRCA – das wäre ein entscheidender Game Changer; wir würden einen Mode-of-Action-Wechsel vollziehen – oder die Taxane oder natürlich auch die PSMA-Radioligandentherapie, wenn NHA und Docetaxel schon gegeben worden sind. – Ich hoffe, das hat Ihre Frage beantworten können.

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

Herr Prof. Dr. Grimm (DGU): Für die weitere Therapie spielt unter medizinischen Gesichtspunkten im Wesentlichen eine Rolle, was die Patienten gehabt haben, weil wir im Grunde ein Target effektiv einmal behandeln können. Das legen Daten aus den Folgetherapien von Patienten nahe, die ich gesehen habe, die ein neues Hormonpräparat und ein Taxan bekommen haben. Das sind die wesentlichen Wirkprinzipien, die wir haben, abgesehen von den Spezialfällen, dass jemand eine BRCA-Mutation hat. Wenn Sie die Kurven aus der ARASENS für die Zeit bis zum mCRPC, also die Zeit bis zum nächsten Stadium, und dann zum Gesamtüberleben übereinanderlegen, sehen Sie, dass im Placeboarm ein sehr großer Unterschied ist. Da spielen die Folgetherapien, nämlich die Taxane, noch eine Rolle. Bei den Patienten, die im Triplearm waren, ist diese Zeit relativ kurz, weil die beiden Wirkprinzipien ausgereizt sind. Da können Sie machen, was Sie wollen, außer dass wir zu Zeiten von ARASENS, als die Studie gelaufen ist, noch keine PARP-Inhibition hatten, keine Kombination aus PARP

plus Abi oder Enza und auch die Radioligandentherapie eine untergeordnete Rolle spielte. Für die Therapiesequenz kommt es vor allem darauf an: Welches Wirkprinzip von den beiden taxanbasierte Chemotherapie und neues Hormonpräparat haben wir eingesetzt? Danach wird es schwierig. Die Gewinne an Zeit bis zur nächsten Progression sind wahrscheinlich eher von untergeordneter Bedeutung. Die Lebenserwartung ist in den meisten Fällen kurz, wenn die beiden Wirkprinzipien durch sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Grimm. – Herr Professor Hammerer.

Herr Prof. Dr. Hammerer (DGU): In Ergänzung zu meinen beiden Vorrednern: Es ist in der Tat so, dass wir neue Therapieoptionen haben. Frau von Amsberg und Herr Grimm haben die PARP-Inhibition schon angesprochen, die bei circa 20 Prozent der Patienten im kastrationsresistenten Stadium bei Nachweis einer Mutation eingesetzt werden kann. Wir schauen auf die Vortherapie und wechseln das Behandlungsprinzip. Von daher spielt das sicherlich eine Rolle. Aber wir haben im Gegensatz zum Zeitpunkt der Studie jetzt weitere Therapieoptionen, die wir in der Kastrationsresistenz einsetzen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Hammerer. – Herr Schmidt, ist Ihre Frage beantwortet?

(Herr Schmidt: Die ist beantwortet, vielen Dank!)

– Danke schön. – Weitere Fragen, bitte. – Frau Müller, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

Frau Dr. Müller: Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie haben zu zwei Morbiditätsskalen Daten nachgereicht, ergänzende Analysen, und zwar zur Beeinträchtigung durch Schmerz, BPI-SF Zeit bis zur erstmaligen Verschlechterung, sowie zur Symptomatik; das ist eine Subskala des NFPSI-17. Bei Letzterem hat das IQWiG keine geeigneten Auswirkungen gesehen. Sie haben für beides Mittelwertdifferenzen eingereicht, zum Beispiel für den stärksten Schmerz, aber auch eine Time-to-Event-Analyse, wodurch notwendig wird, weil es keine Irrelevanzschwelle gibt, dass man mit Hedges' g, also mit einem standardisierten Irrelevanzbereich, arbeitet. Können Sie vielleicht ganz kurz etwas dazu sagen, was Sie nachgereicht haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Wer macht das für den pU? – Frau Hogger.

Frau Hogger (Bayer Vital): Sie haben richtig gesagt, dass wir zwei Analysen nachgereicht haben, einmal die Analysen zur Beeinträchtigung durch Schmerz. Wir hatten diese Subskala ursprünglich nicht im Dossier dargestellt. Das IQWiG hat sie für die Nutzenbewertung herangezogen, weil als relevant anerkannt, und hat die Analysen aus dem klinischen Studienbericht verwendet. Wir wollten der guten Ordnung halber die Analysen nachreichen, so wie wir sie von der Methodik in den AMNOG-Dossiers gewohnt sind, dass die Methodiken einfach vergleichbar sind.

Das Zweite betrifft die Symptomatik. Da haben wir Analysen nachgereicht. Es ging hierbei um die Höhe der Minimal Critical Important Difference, also die Höhe, die als klinisch relevant gesehen wird. Das IQWiG hat anders eingeschätzt als wir, was relevant ist. Deshalb haben wir Analysen nachgereicht, um in der Methodik konsistent zu sein. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller, Nachfrage?

Frau Dr. Müller: Zum Ersten habe ich die Klarstellung verstanden. Das IQWiG hat die validierte Subskala herausgegriffen. Sie haben das nachgereicht. Zum Zweiten nehme ich an, dass es die NFPSI-17-Skala ist, wo keine geeigneten Auswertungen da waren. Da haben Sie eine MID, die aber nicht diese 15 Prozent sind, für eine Time-to-Event-Auswertung begründen wollen. Oder was war der Grund?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Hogger.

Frau Hogger (Bayer Vital): Wir haben die MID so verwendet, wie sie im Studienprotokoll präspezifiziert war, weil diese Analyse durch die Präspezifizierung sehr valide ist. Allerdings entspricht sie nicht den 15 Prozent. Hier haben wir Analysen nachgereicht, in der die Methodik „AMNOG-konform“ durchgeführt wurde. Wir sehen beide Male keine Nachteile für Darolutamid, unabhängig davon, welche Analysedetails umgesetzt wurden.

Frau Dr. Müller: Okay, dann habe ich verstanden. Sie haben die 15-Prozent-Schwelle nachgereicht. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Weitere Fragen, Anmerkungen? – Keine. Dann würde ich Ihnen die Gelegenheit geben, Frau Stäbler, wenn Sie möchten, zusammenzufassen.

Frau Dr. Stäbler (Bayer Vital): Das mache ich sehr gerne, vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken, sehr geehrte Damen und Herren, zunächst einmal herzlichen Dank für die gute Diskussion und Ihre Fragen! Wir haben heute über die Behandlung des metastasierten hormonsensitiven Prostatakarzinoms mit Darolutamid in Kombination mit einer Androgen-deprivationstherapie und Docetaxel gesprochen. Wie diskutiert, sehen wir in den Daten der ARASENS-Studie eine sehr gute Wirksamkeit der Therapie, insbesondere einen erheblichen Überlebensvorteil, und zwar für alle Patienten, unabhängig von der Tumorlast, bei gleichzeitig sehr guter Verträglichkeit gegenüber einer aktuellen Standardtherapie. Entscheidend für die Patienten ist, dass – auch darüber haben wir diskutiert, und das wurde seitens der Kliniker eingangs bestätigt – die Lebensqualität unter der Therapie erhalten bleibt. Vor diesem Hintergrund bildet die Therapie mit Darolutamid in Kombination mit ADT und Docetaxel einen neuen Standard für die Behandlung von mHSPC-Patienten in Deutschland, für die sich aus unserer Sicht mit der vorliegenden Evidenz ein erheblicher Zusatznutzen ganz klar bestätigen lässt. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Stäbler, herzlichen Dank an die klinischen Experten und an das Team des pharmazeutischen Unternehmers, die Fragen beantwortet haben, herzlichen Dank an alle, die Fragen gestellt haben! Wir werden das selbstverständlich zu diskutieren haben, was hier diskutiert worden ist und an Fakten noch vorgetragen wurde.

Damit können wir diese Anhörung beenden. Ich wünsche denjenigen, die uns jetzt verlassen, noch einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 13:32 Uhr