

Mündliche Anhörung



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

hier: Wirkstoff Radium-223-dichlorid

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 12. Mai 2014
von 11.52 Uhr bis 13.28 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Scheuring
Herr Tamoschus
Frau Dr. Münz-Wollny
Herr Dr. Schwenke

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH:**

Frau Dr. Schmalowsky
Frau Dr. Zaun

Angemeldete Teilnehmer der Firma **medac GmbH:**

Herr Dr. Erdmann
Frau Reim

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Dr. Dintsios
Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11.52 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen zu unserer Anhörung im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens im Zusammenhang mit der frühen Nutzenbewertung von Radium-223-dichlorid.

Grundlage unseres heutigen mündlichen Anhörungsverfahrens ist eine Dossierbewertung des IQWiG vom 28.03.2014, zu der eine Reihe von heute Anwesenden auch schriftliche Stellungnahmen abgegeben haben. Das IQWiG kommt in dieser Dossierbewertung zu differenzierten Bewertungsergebnissen. Es sieht für Patienten mit dem Therapieziel der Lebensverlängerung einen Zusatznutzen als nicht belegt an, bei Patienten mit dem Therapieziel der Symptomkontrolle und der Vermeidung von Folgekomplikationen sowie für Patienten, für die eine Therapie mit Docetaxel nicht infrage kommt, differenziert abgeleitet von den Altersgruppen Folgendes: für die Altersgruppe der unter 65-Jährigen einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen, für die Gruppe der über 65-Jährigen mit einer Bisphosphonat-Begleittherapie ebenfalls einen Hinweis auf einen erheblichen Zusatznutzen und für die Gruppe der über 65-Jährigen, für die es keine Bisphosphonat-Begleittherapie gibt, einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen.

Wir haben, wie gesagt, eine Reihe von Stellungnahmen: zum einen von Bayer Vital – das ist klar –, dann von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, dann von Jansen-Cilag, von Sanofi-Aventis, von medac GmbH und vom vfa.

Ich begrüße heute zu dieser Anhörung zum einen Herrn Dr. Scheuring, Herrn Tamoschus, Frau Dr. Münz-Wollny und Herrn Dr. Schwenke von Bayer Vital, dann Frau Dr. Schmalowsky und Frau Dr. Zaun von Sanofi, Herrn Dr. Erdmann und Frau Reim von medac, Herrn Dr. Dintsios und Herrn Dr. Rasch vom vfa sowie Herrn Professor Wörmann von der DGHO.

Die hier im Raum stehende Frage ist ähnlich wie bei der vorherigen Anhörung zu Trastuzumab: Ist Docetaxel allein die geeignete zweckmäßige Vergleichstherapie bei Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom? Ist BSC die richtige zVT, wenn Docetaxel nicht geeignet ist? Sind direkte Vergleichsstudien der neuen Substanzen erforderlich? – Das ist der Diskussionsstoff für die heutige Anhörung. Ich will damit aber nichts präjudizieren, nichts vorwegnehmen.

Wir führen Wortprotokoll; das kennen Sie schon. Deshalb bitte jeweils den Namen, die entsendende Institution, die entsendende Einrichtung nennen, wenn Sie sich zu Wort melden.

Ich würde vorschlagen, dass Sie mit einer kurzen Einführung beginnen – ich sehe, Herr Tamoschus hat sich schon gefechtsbereit gemacht – und auf die kritischen Punkte aus ihrer Sicht eingehen, die Sie ja auch schon entsprechend adressiert haben. Davon ausgehend sollten wir in eine Diskussion der von mir aufgeworfenen Fragestellungen und derjenigen, die Sie haben, eintreten. – Bitte schön, Herr Tamoschus, Sie haben das Wort.

Herr Tamoschus (Bayer Vital): Ganz herzlichen Dank. – Sehr geehrte Damen und Herren! Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Noch einmal vielen Dank für die Einleitung hier zu der Anhörung, auch für die Wiederholung der essenziellen Dinge aus dem IQWiG-Bericht, über den wir heute ja auch sprechen. Der Erleichterung halber würde ich, wenn Sie nichts dagegen haben, eher dazu tendieren, den Namen Radium-223 anstelle des langen Namens Radium-223-dichlorid zu benutzen; das ist doch ein bisschen kompliziert. Wir freuen uns sehr, dass wir heute die Möglichkeit haben, mit Ihnen allen noch einmal das gute Wirksamkeits- und Verträglichkeitsprofil von Radium-223 zu besprechen.

Wir sitzen zwar nicht das erste Mal in dieser Runde, aber trotzdem möchte ich das Bayer-Team hier noch einmal vorstellen: ganz links Herr Dr. Carsten Schwenke, Biostatistiker; er hat uns insbesondere beim Modul 4 tatkräftig unterstützt; links neben mir Frau Dr. Münz-Wollny, die mit dem Produkt Radium-223 insbesondere im klinischen Praxisalltag vertraut und betraut ist, und zu meiner Rechten Herr Dr. Urban Scheuring, der bei uns in der Medizin den Bereich Onkologie und Infektiologie leitet. Mein Name ist David Tamoschus; ich vertrete den Bereich Market Access in der Onkologie, habe das Nutzendossier koordiniert und auch die hier vorliegende Stellungnahme.

Ich würde ganz gerne, wie auch beim letzten Mal, um die heutige Anhörung ein bisschen besser einzuordnen, noch einmal zehn Minuten darauf verwenden, über das Krankheitsbild, den Krankheitsverlauf, über die Anwendung und Gabe von Radium-223 sowie natürlich über die bedeutsamen Effekte zu sprechen. Ich hoffe, dem steht nichts entgegen.

Der Prostatakrebs, über den wir heute sprechen, ist mit Abstand der häufigste bösartige Tumor bei Männern; die über 74.000 jährlichen Neuerkrankungen machen etwa 26 Prozent aller neu diagnostizierten Krebserkrankungen aus. Wir sprechen heute über ein fortgeschrittenes Stadium dieser Erkrankung, nämlich das Stadium der Kastrationsresistenz und das Stadium, in dem der Krebs in den Knochen metastasiert ist. In diesem Zustand haben die Patienten häufig besonders große Schmerzen und besonders starke Einschränkungen auch ihres Lebensalltags. Bis vor kurzem standen auch nur relativ beschränkte Therapieoptionen zur Verfügung. Darauf komme ich aber gleich noch zu sprechen.

Kurz zur Einordnung zu den zwei Themen Kastrationsresistenz und Knochenmetastasen. Kastrationsresistenz bedeutet grundsätzlich, dass eine effektive Therapiemaßnahme, die ich typischerweise bei dieser Erkrankung anwende, nämlich die chemische Kastration mit der medikamentösen Androgensuppression, nicht mehr wirkt. Wenn diese Therapie nicht mehr wirkt und der Tumor unter ihr progredient wird, spreche ich typischerweise von einer Kastrationsresistenz. In diesem Stadium bilden sich bei etwa 90 Prozent aller Patienten Knochenmetastasen aus. Das macht diese Krankheit – ich hatte es vorhin schon kurz angesprochen – besonders unangenehm; das bedeutet ständige starke Schmerzen, häufig eine stark eingeschränkte Mobilität und letztendlich eine deutlich verringerte Lebensqualität. Die Knochenmetastasen bestimmen zudem üblicherweise die verbleibende Überlebenszeit.

Für dieses Patientenkollektiv, das ich gerade angesprochen habe, gab es bis vor kurzem eine relativ große Therapielücke. In den letzten Jahren hat sich glücklicherweise das Spektrum der medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten deutlich erweitert. Beim progredienten Prostatakarzinom kann man also heutzutage systemische Chemotherapien, Radionuklide, Immuntherapien und auch erweiterte antihormonelle Therapien einsetzen. Sie wirken teilweise lebensverlängernd, jedoch nicht spezifisch auf Knochenmetastasen und damit auch nicht spezifisch auf den damit assoziierten Schmerz. Darüber hinaus haben sie vielfach starke Nebenwirkungen wie beispielsweise Chemotherapien. Uns allen ist Docetaxel bekannt; sie hatten es eben schon kurz angesprochen.

Radium-223 deckt also auch in dieser Reihe noch einmal einen Unmet Medical Need; es bietet einen Überlebensvorteil für kastrationsresistente Patienten, wirkt gleichzeitig aber gezielt symptomatisch auf die Knochenmetastasen. Es verhindert Knochenbrüche, Wirbelsäulenbrüche, Querschnittslähmungen, also für den Patienten bedeutende Dinge. Es vereint gewissermaßen zwei bedeutende Vorteile, die sich für dieses Patientenkollektiv ergeben. Mit diesem Wirkspektrum stellt es letztendlich eine eigene Therapiekategorie dar.

Gleichzeitig grenzt es sich – das zeigt sich ja auch hier – gegenüber den anderen Therapien entsprechend ab: gegenüber Radionukliden durch die noch gezieltere Wirkung und durch den mit der Be-

handlung einhergehenden Überlebensvorteil. Xofigo[®] bzw. Radium-223 ist ein Alphastrahler; das heißt vereinfacht gesprochen, es hat eine sehr hohe Energieübertragung auf kurzer Wegstrecke. Das bedeutet im Umkehrschluss, dass es gezielt auf die Metastasen wirkt, das umliegende Knochenmark jedoch weitgehend verschont. Betastrahler – Ihnen ist vielleicht Samarium bekannt; ein Radionuklid, das auch bei Knochenmetastasen eingesetzt wird – strahlen deutlich weiter, sind weniger selektiv und somit nicht so zielgerichtet in der Wirkungsweise wie Radium-223.

Zugleich – ich habe das eben auch schon erwähnt – zeigt Radium-223 bei den Patienten mit kastrationsresistentem Prostatakarzinom einen signifikanten Überlebensvorteil. In zwei randomisierten kontrollierten Studien haben wir das dargestellt.

Gegenüber den systemischen Therapien wie beispielsweise der Chemotherapie grenzt sich die Substanz vor allen Dingen auch noch einmal durch die gezieltere Wirkung und das damit einhergehende bessere Verträglichkeitsprofil ab.

Ich möchte noch kurz etwas zur Anwendung der Substanz sagen. Verabreicht wird Radium-223 intravenös; die Injektion dauert etwa eine Minute. Sie wird von Nuklearmedizinern durchgeführt, und zwar ambulant; das ist, wie ich denke, auch noch einmal ein sehr wichtiger Faktor. Es wird einmal pro Monat, insgesamt sechsmal verabreicht. Die Therapie ist für den Patienten absolut gut machbar, gut verträglich, ebenso für den behandelnden Arzt und das medizinische Personal absolut unbedenklich. Sie müssen sich vorstellen: Schon ein Blatt Papier kann diese Alphastrahlung abschirmen.

Die gezielte Wirkung habe ich eben schon angesprochen. Ich möchte noch einmal kurz auf den Mechanismus der Substanz eingehen. Das ist, denke ich, auch sehr wichtig. Aufgrund der kalziumähnlichen Eigenschaften dieser Substanz baut sich Radium-223 in das neu gebildete Knochengewebe innerhalb der Metastasen ein und zerfällt dann dort über eine mehrstufige Kaskade innerhalb von 11,4 Tagen. In dieser Zeit emittiert es die entsprechende Alphastrahlung. Diese führt dann zu DNA-Doppelstrangbrüchen, wirkt zelltötend auf die Krebszellen in den Metastasen.

Das Knochenmark – das habe ich eben auch schon erwähnt – wird aufgrund der geringen Reichweite dieser Strahlung überwiegend nicht oder nur gering getroffen. Der Schaden an dem angrenzenden Gewebe ist also sehr gering. Daraus resultiert letztendlich auch – ich denke, das ist auch deutlich geworden – das sehr gute Verträglichkeitsprofil der Substanz.

De facto zeigt sich also für die Gruppe der Patienten, die, wie ich eben angesprochen habe, der Kastrationsresistenz unterliegen und sehr schmerzhaft Knochenmetastasen erleiden, zusammenfassend der Vorteil einer signifikanten Überlebenszeitverlängerung von 3,6 Monaten. Ein klinisch relevanter Unterschied ist die signifikante Verlängerung der Zeit bis zum ersten symptomatischen skelettal bedingten Ereignis; das kann beispielsweise eine Querschnittslähmung sein.

Es ist sehr gut verträglich. In der Zulassungsstudie traten unerwünschte Ereignisse, die zum Therapieabbruch führten, nur bei 16 Prozent der Patienten im Radium-223-Arm auf, dagegen bei 21 Prozent der Patienten im Kontrollarm. Knochenschmerzen aufgrund der Knochenmetastasen waren im Kontrollarm ebenfalls häufiger als im Radium-Arm. Geringfügige Blutbildveränderungen oder geringgradiger Durchfall traten bei einem kleinen Teil der Patienten auf; ansonsten kam es zu keinen wesentlichen Nebenwirkungen. Es ist also insgesamt sehr gut verträglich. Genau dieses Profil des Wirkstoffs wird letztendlich auch durch die Ergebnisse zur Lebensqualität unterstützt, die wir hier mittels FACT-P- und EQ-5D-Fragebögen dargelegt haben, aus denen sich Hinweise auf eine Schmerzreduktion ergaben. Knochenschmerzen wurden verringert, die Gabe von Opioiden wurde vermindert. Das entspricht insgesamt den positiven Ergebnissen bei den Nebenwirkungen.

Zusammenfassend: Es ist der erste Wirkstoff, der gezielt auf Knochenmetastasen beim Prostatakarzinom wirkt und gleichzeitig einen signifikanten Überlebensvorteil zeigt.

Die IQWiG-Bewertung – Sie hatten es eben schon angesprochen, Herr Hecken –, über die wir heute sprechen, hat diesen Effekt und auch seine Signifikanz und Bedeutung insgesamt bestätigt. Darüber freuen wir uns natürlich. Es gibt natürlich auch ein paar kritische Punkte. Die haben wir in unserem Statement bereits dargelegt. Da geht es um den Einfluss von Endpunkten zur Lebensqualität, natürlich auch um die Ergebnissicherheit der Metaanalyse der zwei Studien. Das reklamieren wir natürlich nach wie vor. Ich werde das jetzt nicht noch einmal alles wiederholen. Wir haben es bereits in der Stellungnahme dargelegt.

Letztendlich bleibt für uns, unabhängig von der leicht differenten methodischen Perspektive – also ob man der Methodik im vorliegenden Nutzendossier folgt oder ob man der Vorgehensweise des IQWiG folgt, das in seiner Bewertung die Bildung von mehr Subgruppen vorgenommen hat –: Es ergibt sich nahezu für die vollständige Patientenpopulation ein Beleg für einen erheblichen Zusatznutzen.

Die Resultate basieren – ich habe es eben angesprochen – auf zwei randomisierten, doppelt verblindeten Studien, einer Phase-II- und einer Phase-III-Studie, die die jeweiligen Effekte klar nachweisen. Der Zusatznutzen gilt für Patienten unter 65 sowie über 65, und er gilt nach IQWiG-Bewertung insbesondere unter zusätzlicher Gabe von Bisphosphonaten im Patientenkollektiv ≥ 65 . De facto gehören Bisphosphonate bei ossärer Metastasierung heute zum Therapiestandard und sind in den entsprechenden Leitlinien verankert. Die Mehrheit der Patienten wird in entsprechenden Zentren behandelt, die leitliniengetreu behandeln. Somit ist für uns klar, dass Radium-223 einen erheblichen Zusatznutzen aufweist, was uns auch die ersten Monate in der klinischen Praxis deutlich bestätigen. Gerne kann meine Kollegin, Frau Dr. Münz-Wollny, dazu später noch ein paar Worte sagen.

Wir freuen uns also, dass wir die Bestätigung für Wirksamkeit und Verträglichkeit momentan von verschiedenen Seiten erhalten und besprechen dieses Profil jetzt gerne noch einmal mit Ihnen gemeinsam. – Besten Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank für diesen einführenden Überblick. – Ich frage jetzt zunächst einmal, bevor wir zu Einzelpunkten kommen: Gibt es dazu Fragen vonseiten der Bänke, vonseiten der Patientenvertretung, vom IQWiG? – Keine.

Dann würde ich gerne auf die Stellungnahme der DGHO eingehen. Herr Professor Wörmann, die DGHO hatte in ihrer Stellungnahme zentral und vornehm ausgeführt, dass die vom G-BA festgelegten Patientengruppen inhaltlich und konzeptionell nicht den aktuellen Empfehlungen der interdisziplinären S3-Leitlinie zum Prostatakarzinom entsprechen würden, und beschreibt dann daraus abgeleitet ein Paradoxon, das sich aus dieser Abweichung, aus dieser Bewertung ergibt.

Dann hatten Sie zum Ausmaß des Zusatznutzens Stellung genommen, hatten sich hier – anders als das IQWiG, wenn ich das richtig gesehen habe – hinsichtlich einer Quantifizierung allerdings zurückgehalten und hatten dann auch zu den einzelnen Subgruppen Stellung genommen. Das ist, glaube ich, spannend, und das sollte vielleicht hier dargestellt werden, um das zu ergänzen, was der pharmazeutische Unternehmer vorgetragen hat, damit wir das dann im Zusammenhang diskutieren können. – Bitte schön, Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielen Dank. – Der schwierige Punkt ist, glaube ich, dass hier wieder ein Medikament beim Prostatakarzinom neu auf den Markt gekommen ist, das parallel zu den anderen Medikamenten entwickelt wurde, die Sie in den letzten Jahren hier diskutiert haben. Das heißt, wir haben jetzt Abirateron, Cabazitaxel, Enzalutamid und Radium-223. Es sind vier Präparate

gleichzeitig entwickelt worden, und als nächstes kommt auf Sie Sipuleucel-T zu; das ist die erste zelluläre Vakzine.

Ich leite die Gruppe Prostatakarzinom innerhalb der S3-Leitlinie. Wir haben uns Anfang August letzten Jahres zusammengesetzt und genau diese Frage diskutiert, wie wir Prioritäten setzen bzw. ob wir inzwischen Gruppen von Patienten identifizieren können, für die die eine oder andere Therapie die besser geeignete ist. Der Konsens – das ist mit 95 Prozent Zustimmung verabschiedet worden – war, dass wir zurzeit die Therapien gleich empfehlen sollten. Deswegen fällt es uns schwer, Docetaxel als reine Vergleichstherapie zu akzeptieren, während in der Praxis ganz klar alle Patienten, die in etwas schlechterem Allgemeinzustand sind, heute erst mit Abirateron behandelt werden, weil es als orale Therapie besser verträglich ist. Insofern finden wir es schwierig, bei diesen Patienten Docetaxel als Vergleichstherapie festzusetzen.

Dazu, was wir als Paradoxon bezeichnet haben: Wir begrüßen es sehr, dass hier zum ersten Mal als Ziele für eine zweckmäßige Vergleichstherapie patientenrelevante Endpunkte genommen worden sind, nämlich „Verlängerung der Lebenszeit“ und „Symptomkontrolle“. Bei der IQWiG-Methode ist nun, glaube ich, paradoxerweise herausgekommen, dass in der Gruppe, wo „Symptomkontrolle“ von Ihnen vorgegeben worden ist, die Überlebenszeit deutlich besser ist und das einen erheblichen Zusatznutzen macht. Das ist hübsch, aber irgendwo beißt sich jetzt die Methodik. Das heißt nicht, dass wir verurteilen, dass Sie jetzt anfangen, auch solche Endpunkte als ersten relevanten Endpunkt zu nehmen, aber es ist, glaube ich, mit der jetzigen Methodik noch schwer vereinbar. Deshalb haben wir das als Paradoxon bezeichnet; das passt irgendwie noch nicht zusammen.

Der erste Punkt für uns ist: Wenn man eine Vergleichstherapie für Patienten mit gutem Allgemeinzustand nimmt, dann muss man außer Docetaxel auch Abirateron bewerten. Da kann man auch Best Supportive Care nehmen. Wir haben in der Leitlinie – ich habe Ihnen das jeweils noch einmal herauskopiert – immer geschrieben, dass die neuen Therapien plus optimale Symptomkontrolle gemacht werden. Das ist sicher die Basis; und da wird etwas obendrauf gesetzt.

Dann haben wir natürlich die Diskussion, wenn wir hier mit 85-jährigen Patienten arbeiten, dass es welche geben wird, die nur Best Supportive Care kriegen. Aber es gibt eben jüngere, bei denen wir eindeutig eine andere Therapie dazutun werden, zum Beispiel zu einer adäquaten Schmerztherapie. Wir glauben, dass man bei denen mit gutem Allgemeinzustand, wenn man nicht Best Supportive Care alleine nimmt, Abirateron dazu nehmen muss und dass man fairerweise für alle dann erst den Endpunkt Overall Survival nehmen sollte und die anderen Endpunkte so ehrlich wie die anderen auch bewerten sollte, nämlich zum Beispiel Symptomkontrolle.

Nachdem ich die ersten Patienten mit dem Präparat behandelt habe, muss ich sagen: Die Verträglichkeit des Präparates ist sehr gut. Aber Stand heute ist eine komplexe Differenzialtherapie, wo auch in Tumorkonferenzen besprochen wird, welchen Patienten wir was geben. Es ist nicht ganz eindeutig, wer jetzt genau dieses Präparat bekommen sollte oder wer Abirateron kriegt.

In einem Punkt muss ich widersprechen: Es ist nicht so, dass diese Patienten in Deutschland schwerpunktmäßig in Zentren behandelt werden. Ganz viele dieser Patienten werden in Praxen behandelt; und auch das führt dazu, dass viele, gerade Urologen, zunächst Abirateron geben, weil man das in der Praxis oral geben kann. Und dann erst werden sie in ein Zentrum oder zum Hämatologen/Onkologen überwiesen, der auch die Chemotherapie gut überwachen kann. Deswegen ist es häufig in der Realität so, dass Abirateron zuerst eingesetzt wird.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Tamoschus und dann Frau Wieseler.

Herr Tamoschus (Bayer Vital): Einen Punkt möchte ich gerne kurz machen zu dem Thema, dass die Verlängerung des Gesamtüberlebens in der BSC-Population mit einem Zusatznutzen vom IQWiG belegt wurde. Ein Punkt, der sich auch deutlich aus unserem Nutzendossier ergeben sollte, war, dass das Therapieziel Lebensverlängerung ebenfalls in der BSC-Population primäres Therapieziel sein kann oder ist, sofern diese Patienten für eine Docetaxel-Therapie nicht infrage kommen. Das haben wir in dem Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss vorher auch genau so definiert. Somit definieren wir für diese Patienten ebenfalls das Therapieziel Lebensverlängerung als primäres Therapieziel.

Der zweite Punkt, den ich gerne dazu machen möchte und der, wie ich glaube, ganz wichtig ist – Herr Wörmann hat es aber zum Teil auch schon angesprochen –: Für die Arzneimittel dieser Wirkstoffklasse bzw. für die, die da gerade alle auf den Markt kommen, ist natürlich zunächst einmal wichtig, dass eine einheitliche zweckmäßige Vergleichstherapie herangezogen wird. Ich glaube, in der ersten Indikation war es für Abirateron Prednison und BSC für Enzalutamid. Damit sind wir, zumindest was diese Vereinheitlichung angeht, schon einmal auf dem richtigen Weg.

Frau Dr. Münz-Wollny möchte noch kurz etwas zu dem letzten Thema sagen, nämlich der Behandlung in Zentren im klinischen Alltag.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Frau Dr. Münz-Wollny (Bayer Vital): Danke. – Die Patienten werden natürlich in der Nuklearmedizin behandelt, das heißt, es erfolgt eine interdisziplinäre Entscheidung zur Therapie. Die zuweisenden Urologen/Onkologen stellen die Therapie unabhängig von der niedergelassenen Situation in einem Prostata-Zentrum, was einer Klinik angegliedert ist, und es erfolgt interdisziplinär mit dem Nuklearmediziner gemeinsam die Entscheidung. Im Moment ist es so, dass beim Start der Zulassung natürlich überwiegend die nuklearmedizinischen Zentren, die schon aus der Studie die Erfahrung hatten, begonnen haben, zu behandeln; inzwischen, in den ersten sechs Monaten seit Zulassung, erwerben aber in der klinischen Routineversorgung im intensiven Erfahrungsaustausch zunehmend nuklearmedizinische Zentren über die Bundesrepublik verteilt und damit eben auch breit verfügbar die Expertise für die Behandlung. Die Therapie für Radium-223 ist aber immer eine interdisziplinäre, eine urologisch-onkologische und nuklearmedizinische Therapieentscheidung.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Direkt dazu Herr Wörmann, weil es auch Ihre Ausführungen betraf. Wobei, wenn ich Herrn Wörmann richtig verstanden habe, er nicht sagte, dass das keine Behandlung am Zentrum wäre, wenn die mal in der entsprechenden Behandlungskette sind. Er sagt nur, real ist, dass wir zunächst die Behandlung beim Urologen haben und der Urologe dann eben nicht auf die Chemotherapie geht, sondern auf das oral zu verabreichende Produkt. – Bitte schön, Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ja, das ist genau der Punkt. Die klare Rückmeldung ist: Die Entscheidung findet vorher statt, also: Schickt dich jemand in ein Zentrum, in dessen Konferenz ein Nuklearmediziner drin ist? Die erste Entscheidung wird eben zu Hause gemacht. Diese Patienten sind ja häufig in langer Betreuung. Während der ganzen Zeit der antihormonellen Therapie – sie werden ja 2 bis 5 Jahre antihormonell behandelt – sind sie in der Regel eng an ihren Urologen, gelegentlich, je nach Region, auch an andere Ärzte angebunden. Irgendwann kommt dann die Entscheidung, weil man merkt, der ist jetzt wirklich kastrationsrefraktär, und dann wird geguckt, ob die Kriterien erfüllt sind, und dann wird er weitergeschickt. Da ist eben heute Abirateron ganz häufig dazwischengeschaltet, bevor die in Zentren geschickt werden. Ohne Frage: Die Nuklearmediziner dürfen das nicht

schwarz machen. Da geht das über die Konferenz. Aber die Entscheidung vorher ist ja das, was für die Vergleichstherapie wichtig ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Klar. – Frau Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Herr Wörmann, ich fürchte, ich habe Ihre Ausführung zu den paradoxen Ergebnissen nicht verstanden. Ich glaube, wir müssen ganz klar zwischen den Kriterien, die für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie herangezogen werden, und den Endpunkten, die ich in diesen verschiedenen Vergleichen behandle, trennen.

Als Kriterium für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist das Therapieziel gewählt worden, also wenn ein Patient explizit unter der verfügbaren Evidenz das Therapieziel einer Lebensverlängerung hat, ist die Docetaxel-Therapie als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt worden, wenn primär das Therapieziel in Symptomkontrolle besteht, ist Best Supportive Care als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt worden. Das ist erst einmal vollkommen unabhängig davon, welches Ergebnis später in den entsprechenden Studienvergleichen herauskommt. Ich würde mich natürlich trotzdem – und das haben wir getan – beiden Fragestellungen mit den Endpunkten zur Mortalität, Morbidität und Lebensqualität nähern. Es gibt ja zum Beispiel auch Studien, die zeigen, dass eine BSC im Vergleich zu einer Chemotherapie sogar ein besseres Überleben sichern kann, je nachdem, in welcher Konstellation wir uns da befinden. Ich finde es deshalb auch nicht paradox.

Bei Ihnen klang ja so ein bisschen durch, dass wir hier irgendeinen Methodenbruch haben oder irgendeine Methodik jetzt anders anwenden, als wir das sonst tun. Zunächst einmal: Wir haben uns diesen beiden Fragestellungen mit der üblichen Methodik zur Beschreibung des Nutzens genähert. Für die Vergleichstherapie, für die wir dann Daten hatten, nämlich den Vergleich von Radium und Best Supportive Care, gibt es ein positives Ergebnis, was das Überleben angeht. Daran finde ich überhaupt nichts Paradoxes und sehe auch keinen Methodenbruch oder so etwas, sondern es geht einfach um die Frage: Gibt es für diese zweckmäßige Vergleichstherapie Vorteile bezüglich der Mortalität, Morbidität oder Lebensqualität?

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann dazu.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube auch, dass Sie in Ihrer Methodik völlig konsistent sind. Trotzdem: Wenn als Ziel Symptomkontrolle für die Vergleichstherapie definiert ist – so ist hier die Gruppe von Patienten, für die nicht Überlebenszeit wichtig war, sondern Symptomkontrolle wichtig war, definiert – und bei der Vergleichstherapie ein erheblicher Zusatznutzen aufgrund des Überlebensvorteils herauskommt, ist das in der Methodik kongruent, aber nach meinem Gefühl wäre es ganz konsequent, zu sagen: Wenn als Ziel Symptomkontrolle vorgegeben ist, dann ist der höchste Zusatznutzen in der Gruppe, die genau diese Symptomkontrolle am besten hinbekommt und nicht die Überlebenszeit. Natürlich würde das bedeuten, dass wir unterschiedliche Endpunkte priorisieren müssten, was die Methodik so nicht vorsieht. Aber wenn in der Gruppe, wo Überlebenszeit nicht als Hauptziel definiert ist, herauskommt, dass in dieser besonders ein Zusatznutzen wegen der Überlebenszeitverlängerung da ist, finde ich es erst einmal nicht völlig schlüssig. Oder bin ich da völlig neben der Spur?

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Ich meine, die Methodik fußt ja auf den gesetzlichen Vorgaben, die die Endpunkte so in der AM-NutzenV hierarchisieren. Da sieht auch die gesetzliche Vorgabe so, wie ich sie verstehe, keine Differenzierung nach Therapieziel vor. Ich denke, dass auch ein Patient, bei dem es viel

leicht primär um die Entscheidung für eine Therapie geht, an dem Endpunkt Überleben nicht desinteressiert ist.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nein, aber dann wäre es in der Methodik konsequent, wenn die zweckmäßige Vergleichstherapie kongruent diskutiert würde und auch so festgelegt würde. Ich glaube, es ist schwierig, zu sagen, dass Symptomkontrolle, wenn sie, was durchaus patientengerecht ist, als Kriterium für eine Gruppe definiert ist, nicht der Hauptpunkt der Bewertung sein muss. – Wir müssen vielleicht den G-BA fragen, warum er sich so entschieden hat. Ich kann das ja schon verstehen. Wir haben eine Gruppe von älteren Männern, die extreme Knochenschmerzen haben, bei denen man durchaus diskutieren kann, ob es für den Einzelnen vielleicht nicht so wichtig ist, jetzt noch zwei Monate länger zu leben, wenn er dafür wenigstens schmerzfrei leben kann. Aber wenn ich das Ziel so definiere, dann würde ich das Medikament aussuchen, was das am besten hinkriegt, und nicht das, was die beste Überlebenszeit macht. Insofern gibt es da, glaube ich, einen Bruch, nicht in Ihrer Methodik selbst, aber in der Zusammenschau der Endpunkte.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Müller, bitte. Dann Herr Tamoschus.

Frau Dr. Chr. Müller: Wir haben ja hier auch einen Vorteil im Morbiditätsbereich beim ersten symptomatischen skelettalen Ereignis. Ich denke, dass wir uns das auf jeden Fall angucken, da Sie darauf sozusagen ein bisschen abheben. Aber das eine schließt ja das andere nicht aus, wie man das gewichtet. Da gibt es ja ebenfalls Daten. Insofern ist das vielleicht nicht so gravierend. Ja, da kann man diskutieren, ob man das Overall Survival leicht anders gewichtet oder nicht, wenn man von vornherein sagt, die Patienten hatten eigentlich eine andere Intention. Aber das ist natürlich schwierig. Vielleicht hatten sie die auch nur, weil sie sowieso davon ausgegangen sind, dass es sozusagen nicht möglich ist; das könnte sein.

Meine eigentliche Frage ist: In dem Zusammenhang sind ja wieder einmal – das wurde auch im Stellungnahmeverfahren angesprochen und klang eben auch an – die Lebensqualitätsdaten ganz wichtig. Thematisiert wurde gerade von Ihnen von der DGHO die Rücklaufquote. Wir haben ja Informationen, aber sie entsprechen sozusagen nicht einer Rate von 70 Prozent. Wir haben das öfter. In dem konkreten Fall ist es, glaube ich, besonders wichtig, dass wir in dem Bereich, wo Symptomkontrolle ein Endpunkt ist, wo wir genau das erreichen wollen, Daten haben. Ich würde gerne noch einmal die Stellungnehmer bitten, etwas dazu zu sagen, wie Sie das einschätzen. Wir diskutieren das hier ja häufig. Es ist in der palliativen Situation eben ganz wichtig, zu wissen, was zu erwarten ist. Vielleicht können Sie auch noch einmal auf die Population eingehen, aus der diese Raten berechnet werden. Intention to Treat war ja das, was berichtet wurde.

Herr Tamoschus (Bayer Vital): Zu dem vorherigen Punkt, zu dem ich mich eigentlich gemeldet hatte, hat dankenswerterweise Frau Müller genau das, was ich sagen wollte, bereits vorweggenommen. Noch einmal ganz kurz der Vollständigkeit halber: Eine Verlängerung des Gesamtüberlebens kann für die Patienten der Best-Supportive-Care-Gruppe als Zusatznutzen gewertet werden. – Das war jetzt noch einmal die Zitierung aus unserem Beratungsgespräch mit dem G-BA, und so haben wir es auch verfolgt. Ich glaube, jetzt ist es richtig; das war ein sehr guter Punkt.

Zur Lebensqualität wollen wir natürlich Stellung nehmen. Dazu würde ich gerne an Frau Dr. Münz-Wollny übergeben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Gerne, bitte.

Frau Dr. Münz-Wollny (Bayer Vital): Die Lebensqualität wurde über verschiedene Endpunkte in der Zulassungsstudie untersucht, und diese Endpunkte haben einen erheblichen Nutzen in Bezug auf die Lebensqualität für den Patienten belegt. Da ist einmal die Zeit bis zum nächsten skelettalen Event, ja ein sehr dramatisches Ereignis für einen Patienten in dieser Krankheitssituation, ein Ereignis, vor dem nicht nur vorher Ängste bestehen, sondern auch dann, wenn es eingetreten ist, nämlich vor der nächsten nachfolgenden Therapie mit erneuten Nebenwirkungen. Einher mit dem Schritt, dass die Krankheit fortschreitet, geht eine enorme emotionale und psychische Belastung, sodass zum einen die Verzögerung, bis ein solches symptomatisches skelettales Ereignis auftritt, einen erheblichen Lebensqualitätsgewinn bedeutet, aber natürlich zeigt auch das günstige Verträglichkeitsprofil, das sich in den verschiedensten Punkten widerspiegelt, diesen Lebensqualitätsgewinn. Unter anderem würde ich da gerne auf das Auftreten motorischer Neuropathien oder auch auf das Auftreten von Muskelschwäche hinweisen wollen. All das ist eben in der Placebo-Gruppe durch skelettale Ereignisse, durch Wirbelkörperkompressionen deutlich häufiger vorgekommen als in der Radium-223-Gruppe.

Wir haben die Lebensqualität durch validierte Lebensqualitätsfragebögen, nämlich den FACT-P und den European Quality of Life, EQ-5D, in dem integriert auch die visuelle Analogskala enthalten ist, erhoben. Die Rücklaufquote betrug in der Woche 16 bei den Radium-223-behandelten Patienten über 80 Prozent im Vergleich zu etwas über 70 Prozent in der Placebo-Gruppe, ein Beleg dafür, dass eben die Patienten in der Radium-223-Gruppe durch eine bessere Lebensqualität, durch einen besseren Allgemeinzustand in der Lage sind, diese Lebensqualitätsfragebögen auch suffizient auszufüllen; das ist sicherlich ein Punkt, den man berücksichtigen muss. Es ist ja ein Patientenkollektiv, das schwer krank ist, das eben durch fortschreitende Krankheitssymptome gekennzeichnet sein mag, das auch durch ein höheres Lebensalter charakterisiert ist. All das kann natürlich zu diesen vermeintlich geringeren Rücklaufquoten, als sie gefordert sind, führen. Wir haben in beiden Gruppen Patienten mit über 90 Jahren, und es ist – ich denke, das ist für jeden verständlich – schwierig für die Patienten, jetzt unabhängig von der Erkrankung diese geforderten Lebensqualitätsfragebögen auch in der entsprechenden Qualität und Zuverlässigkeit auszufüllen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Teupen, Sie hatten eine Frage.

Frau Teupen: Sie hatten ja schon für Woche 16 die Rücklaufquoten genannt. Es gab ja noch mehrere Rücklaufmesszeitpunkte. Vielleicht können Sie dazu noch etwas sagen. Wir fordern und wünschen uns natürlich auch sehr hohe Rücklaufquoten, und wir würden uns auch sehr viele Bemühungen vonseiten des Herstellers wünschen, dass das besser wird. Ich denke schon, dass man das machen kann. Aber vielleicht können Sie erst einmal die Frage beantworten.

Frau Dr. Münz-Wollny (Bayer Vital): Die Lebensqualität wurde natürlich einmal erhoben zum Ausgangspunkt, zur Baseline, dann einmal zu Woche 16, einmal zu Woche 24 und dann eben noch einmal nach Abschluss der Therapie zu Woche 44. Es ist natürlich so, dass die Rücklaufquoten, die bei der Ersterhebung bei weit über 90 Prozent lagen und in Woche 16, wie ich Ihnen gerade sagte, für alle drei Lebensqualitätserhebungen in der Radium-223-Gruppe 80 Prozent und in der Placebo-Gruppe 70 Prozent überschreiten, dann aber im Verlauf bei Woche 24 und Woche 44 diese geforderten 70 Prozent, sicherlich durch die fortschreitende Erkrankungssituation, nicht mehr erreichten. Die Patienten haben im Grunde genommen auch durch die Sorge um den möglichen weiteren Verlauf der Erkrankung nicht mehr, wie wir es auch schon bei anderen Lebensqualitätserhebungen gesehen haben, diese Intensität, einen Lebensqualitätsfragebogen auszufüllen.

Was wir versichern möchten, ist, dass darauf vonseiten der Studie natürlich die größtmögliche Sorgfalt verwendet worden ist, aber sich Patienten offensichtlich im fortschreitenden Verlauf, wenn wir die-

se Erhebung in Woche 44 nehmen, inzwischen zum Teil in nachfolgenden Therapien befinden, so dass eben da die Rücklaufquoten nicht erreicht werden können.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Nur der guten Ordnung halber weise ich darauf hin, dass die DGHO hier an der Stelle die Auffassung im Stellungnahmeverfahren vertreten hat – auch unter Hinweis auf das Alter der Patienten und den Allgemeinzustand –, dass Rücklaufquoten von > 50 Prozent wahrscheinlich schon gut wären. Nur, damit das hier noch einmal eingeführt worden ist. – Herr Wörmann dazu, danach Frau Wieseler und Frau Müller.

Ich hätte nur eine Frage an Sie, Herr Wörmann, wo Sie sich jetzt schon ohnehin gemeldet haben. Sie hatten sich insgesamt sehr kritisch mit den Subgruppenbildungen auseinandergesetzt. Dann haben Sie gesagt, die Altersgrenze 65 macht relativ wenig Sinn, wobei das, glaube ich, auch relativ irrelevant ist, weil auf beiden Seiten der Altersgrenze hier ein beträchtlicher Zusatznutzen herauskommt. Das wäre sicherlich von erheblicher Relevanz, wenn man nach der Dossierbewertung des IQWiG zu unterschiedlichen Ergebnissen käme und ein erheblicher Zusatznutzen herauskommt. Aber vielleicht noch einmal zwei, drei Takte zu dieser Altersgrenze 65 – das haben wir schon häufiger diskutiert –, damit wir das auch im Protokoll haben, weil das eben für die Bewertung insgesamt ganz wichtig ist. – Bitte schön, Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht zuerst zu den Bögen; das ist zugleich eine Grundfrage an das IQWiG. Ich glaube – da dürfen Sie widersprechen –, es gibt keine wirkliche Rationale für die 80-Prozent-Grenze, die Sie gesetzt haben. Es gibt eine Publikation, die wir gefunden haben, in der einmal 70 Prozent als sinnvoll ausgerechnet wurden. Es hängt natürlich auch sehr von der Größe der Studie ab. Hier handelt es sich um eine für die Onkologie relativ große Studie. Wenn dann 80 Prozent, 78 oder 79 Prozent da sind, kommen trotzdem relativ viele Fragebögen dabei heraus. Wenn dann von Ihrer Seite, vom G-BA, auch noch Symptomkontrolle als oberstes Ziel definiert worden ist, dann fände ich es hilfreich, wenn die Fragebögen ausgewertet werden würden, selbst wenn man dann zu der Aussage kommt, dass eine etwas schwächere Evidenz vorliegt, aber zumindest fände ich es hilfreich, das dann auch auszuwerten. Wir haben 50 Prozent gesagt. Wir haben auch keine Evidenz dafür, warum das so ist. Wenn wir akute Leukämiestudien machen, dann bekommen wir 70 Prozent hin. Bei solchen Leuten sind wir schon sehr dankbar und halten es für hoch valide, auch insgesamt angesichts der Strategien wie zum Beispiel Transplantationen, die Patienten sehr belasten.

Zur Frage der Altersgrenze. Wir gehen heute nicht mehr nach Alter, und im Grunde genommen haben Sie es ja auch so vorgegeben. Sie haben jetzt hier vorgegeben: Sind die Patienten für eine aggressive Therapie geeignet oder nicht? – Dann wissen wir ja bezüglich der jeweiligen Altersgruppe, dass es 64-Jährige gibt, die wir nicht mit Chemotherapie behandeln sollten, dass dafür aber 85-Jährige, die gerade aus der Schweiz von einer Bergwanderung kommen, nicht verstehen, dass wir darüber diskutieren, warum wir sie nicht behandeln. Also, das Alter ist dem Allgemeinzustand nachgeordnet, und deswegen finden wir das schwierig.

Was ich zur Subgruppenbildung in diesem Fall konkret sagen wollte – das geht an das IQWiG –: Bisphosphonat-Therapie hatten Sie als relevantes Kriterium ausgerechnet. Patienten, die Bisphosphonat-Therapie bekommen – in Deutschland muss man heute erwähnen: oder Denosumab –, sprechen potenziell besser an. In Deutschland ist das der Therapiestandard. Auch das haben wir in die Leitlinien hineingeschrieben, sodass wir die Rate von 59 Prozent gleichzeitig mit Bisphosphonat-behandelten Patienten als zu niedrig für eine deutsche Population ansehen, haben das aber nicht flächendeckend durch ein Register mit Daten belegt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wieseler, Sie stehen ohnehin auf der Liste.

Frau Dr. Wieseler: Ich würde gerne einige Anmerkungen zu dem ganzen Komplex Lebensqualität machen. Sie hatten zunächst in Ihrem Statement darauf hingewiesen, dass Sie bezüglich der Lebensqualität Vorteile für die Patienten auf Basis verschiedener Parameter sehen, und haben dann die Zeit bis zum skelettalen Ereignis bzw. das Profil an unerwünschten Ereignissen angesprochen. Das ist ja nur ein indirektes Maß; das sind Parameter, die potenziell auf Lebensqualität wirken. Deshalb ist es nach wie vor aus unserer Sicht notwendig, dass wir nicht einfach nur postulieren, dass zum Beispiel ein geändertes Profil an Nebenwirkungen einen Einfluss auf die Lebensqualität hat, sondern dass Lebensqualität gemessen und beschrieben wird. Ansonsten würden Sie unerwünschte Ereignisse bzw. die Zeit bis zum skelettalen Ereignis als Surrogat für Lebensqualität einsetzen und müssten das validieren. Dieses Postulat empfinden wir also als schwierig, zumal sich in diesen Studien Lebensqualität auch durchaus direkt messen lässt. Sie haben das mit dem FACT-Fragebogen versucht.

Der zweite Punkt, den Sie angesprochen haben, ist, dass Sie zu Woche 16 hohe Rücklaufquoten haben, später in der Studie nicht mehr. Dazu ist zu sagen, dass Sie in Ihrem Studienprotokoll keinerlei Planung für die Auswertung der Lebensqualität vorgenommen haben. Sie haben nicht präspezifiziert, dass Sie diesen Endpunkt an Woche 16 oder an Woche 14 bzw. 24 anschauen wollen. Insofern ist hier ein selektives Ergebnis aus dem ganzen Spektrum verfügbarer Daten so wenig valide.

Dann möchte ich zu den Rücklaufquoten kommen. Ich glaube, hier besteht ein ganz grundsätzliches Missverständnis. Unsere Anforderung ist nicht 80 Prozent, sondern 70 Prozent, Herr Wörmann, basierend auf der Literatur, die auch Sie zitiert haben. Wir wünschen uns nicht 70 Prozent Rücklaufquote zu jedem Zeitpunkt, sondern wir wünschen uns 70 Prozent der Patienten in der Auswertung, und genau so haben wir das auch in unserer Dossierbewertung formuliert. Das bedeutet, dass man, wenn niedrigere Rücklaufquoten da sind, Ersetzungsverfahren anwenden muss. Das ist ein Standard in biometrischen Auswertungen. Für fehlende Werte von Patienten muss ich Ersetzungsstrategien anwenden. Das betrifft nicht nur die Lebensqualität, sondern jeden anderen Endpunkt. Und genau das ist es, was wir uns wünschen. Wir wünschen uns, dass für die Patienten, für die keine Bögen mehr vorliegen, adäquate Ersetzungsstrategien eingesetzt werden, und da gibt es eine ganze Reihe von Möglichkeiten, die dann zu bewerten sind und die in verschiedenen Konstellationen akzeptabel sind oder auch nicht. Da würde ich hier einfach gerne dieses grundsätzliche Missverständnis einmal aufheben. Es geht nicht darum, dass alle Patienten bis zur letzten Visite den Fragebogen ausgefüllt haben, sondern darum, dass alle Patienten in die Auswertung eingehen. Ich denke, das ist eine Forderung, die man unbedingt so stellen sollte.

Herr Wörmann, Sie haben darauf Bezug genommen, dass es sich hier um eine große Studie handelt und dass wir dann auch trotz geringerer Rücklaufquoten viele Fragebögen haben. Es geht nicht um die absolute Zahl der Fragebögen, sondern es geht um die Frage: Ist aufgrund der Tatsache, dass ich nicht alle Patienten in der Auswertung habe, mein Ergebnis verfälscht? – Das kann ich nicht beurteilen, wenn ich die Daten der Patienten, die rausgefallen sind, nicht habe. Deshalb bin ich darauf angewiesen, adäquate Ersetzungsstrategien durchzuführen, um ein aussagekräftiges Ergebnis zu erhalten. Ich glaube, wir sind uns alle einig, dass uns nicht mit Pseudo-Ergebnissen geholfen ist, mit Artefakten, die sich als nicht valide erweisen; denn wir tun dem Patienten keinen Gefallen, wenn wir falsche Schlussfolgerungen ziehen.

Noch einmal ganz klar gesagt: Es geht um Patienten in der Auswertung, nicht ausschließlich um Fragebögen, die ausgefüllt werden. Sie selbst haben dazu Literatur vorgelegt, und zwar in dem Kontext von Rücklaufquoten. Wenn man sich nun in dieser Literatur anschaut, welche Rücklaufquoten tatsächlich in Phase-III-Onkologiestudien erreicht wurden, findet man, dass es, glaube ich, 93 bis

77 Prozent beim NIH in den USA sind. Diese Publikation beschreibt auch ganz explizit, welche Maßnahmen man ergreifen muss, um diese hohen Rücklaufquoten zu erreichen. Natürlich bezieht sich das nur auf die Patienten, die noch in der Studie sind, und nicht auf verstorbene Patienten. Aber auch wir stellen natürlich nicht die Anforderung, Lebensqualitätsfragebögen von verstorbenen Patienten zu bekommen. Wir verlangen lediglich adäquate Auswertungsstrategien. Das vielleicht grundsätzlich zur Klarstellung dieser Forderung.

Noch ganz kurz zu den Altersgrenzen; darüber haben wir, Herr Wörmann, ja schon wiederholt diskutiert. Es gibt im Gesetz die Anforderung, altersspezifische Besonderheiten zu betrachten. Es lagen leider keine anderen Daten vor als dieser Cut-off bei 65-Jahren. Es gab auch keine Daten – ich sage einmal – zu dem biologischen Alter, was Sie ja häufig auch schon hier angeführt haben und was sicherlich sinnvoll ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wieseler. – Frau Müller.

Frau Dr. Chr. Müller: Das wurde bereits gefragt, Altersgruppen und Bisphosphonate.

Herr Hecken (Vorsitzender): Das heißt, das hat sich erledigt. – Herr Tamoschus und dann Herr Dintsios.

Herr Tamoschus (Bayer Vital): Noch einmal ganz kurz zu dem Punkt. Ich glaube, es war von Frau Dr. Münz-Wollny kein Postulat für die Lebensqualität, als sie die skelettbezogenen Events angesprochen hat. Das war einfach eine Darstellung des konsistenten Gesamtbildes, das sich hier ergibt. Das wollte ich nur noch einmal festhalten.

Herr Dr. Schwenke möchte gerne noch einmal auf die Lebensqualität Bezug nehmen. Ich würde übergeben. Ist das okay?

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja, Herr Schwenke.

Herr Dr. Schwenke (Bayer Vital): Vielleicht erst einmal ganz kurz zu dem Punkt Altersgrenzen. Die Altersgrenzen sind häufig in den Zulassungsverfahren so gewählt, dass man über und unter 65-Jährige betrachtet. Das ist historisch bedingt, historisch gewachsen, nehme ich einmal an, zumindest ist das ein Cut-off, der üblicherweise benutzt wird und den wir dann hier eben auch als übliche Altersgrenze benutzt haben.

Zur Lebensqualität. Uns ist auch klar: Diese Studie liegt schon ein Weilchen zurück. Damals wurde – man muss es so sagen – nicht ganz so viel Wert auf die Lebensqualität gelegt. Mittlerweile hat sich das geändert. Es ist so, dass wir hier in der Studie zwei validierte Fragebögen zur Lebensqualität haben und auch zumindest zu Woche 16 relativ gute Rücklaufquoten für die Radium-223-Gruppe. Es ist auch so, dass wir sehen, dass alles, wenn man es zusammen betrachtet, wenn man sich das Gesamtbild anschaut, also die Nebenwirkungen, zum Beispiel Knochenschmerzen, dazu die Zeit bis zum skelettalen Event, dazu die anderen Morbiditätsendpunkte, in die gleiche Richtung geht. Das soll heißen, dass sich überall konsistent der Vorteil von Xofigo[®] zeigt, dass man eben, selbst wenn man eine eingeschränkte Analyse bei der Lebensqualität hat, davon ausgehen kann, dass die Ergebnisse schon sehr konsistent bzw. verlässlich sind, weil auch andere Endpunkte, die zum Teil natürlich Surrogate für Lebensqualität sind, in die gleiche Richtung zeigen. Wir gehen also schon davon aus, dass die Lebensqualität adäquat abgedeckt ist, einfach durch die Analyse, so wie wir sie haben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Müller, anknüpfend daran? – Ja, dann bitte.

Frau Dr. Chr. Müller: Ich habe an Sie, Herr Dr. Schwenke, als Statistiker eine Rückfrage. Jetzt noch einmal konkret: Sie hatten ja, soweit ich richtig mitgeschrieben habe, zum ersten Zeitpunkt, der wohl nicht geplant war – vielleicht könnten Sie dazu kurz etwas sagen –, Rücklaufquoten von deutlich über 70 Prozent. Mich würde also auch noch einmal interessieren, wie das aussah. Damit wäre es eigentlich mit einer Ersetzungsstrategie welcher Art auch immer – da kenne ich mich nicht aus; wahrscheinlich ist das bei der Lebensqualität hoch komplex – theoretisch möglich gewesen. Last Observation Carried Forward ist wahrscheinlich nicht so angesagt, nehme ich an. Könnten Sie noch etwas dazu sagen, ob das zu dem Zeitpunkt einfach nicht üblich war? Sie haben ja gesagt, das war noch nicht so relevant. Oder war es aus irgendwelchen Gründen nicht möglich? Einfach, damit wir besser verstehen, wie da die Entscheidungen gefallen sind.

Herr Dr. Schwenke (Bayer Vital): Vielen Dank. – Die Rücklaufquoten lagen zu Woche 16 – das haben Sie ja schon gesagt – bei 80 bis 70 Prozent. Diese Patienten sind dann auch in die Analyse eingegangen; das heißt, Werte, die zu Baseline und zu Woche 16 da waren, sind natürlich in die Analyse eingegangen. Zu Baseline haben insgesamt knapp 93 Prozent in beiden Gruppen den Fragebogen ausgefüllt. Für die kann man dann auch den Change von Baseline berechnen.

Last Observation Carried Forward ist manchmal gut, manchmal konservativ; das heißt, man überschätzt den Effekt nicht, manchmal führt das aber auch genau zum Gegenteil. Man muss sehr genau überlegen, welche Methodik man verwendet, um diese Daten zu ersetzen. Das Ersetzen von Daten führt immer zu Unsicherheit; keine Frage. Deswegen haben wir die Daten analysiert, so wie sie eben vorlagen, und haben da nicht ersetzt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Beantwortet das Ihre Frage, Frau Müller?

Frau Dr. Müller: Weitestgehend ja. Ich habe zumindest mehr Klarheit, dass Sie es nicht gemacht haben wegen der Unsicherheit, wie Sie sagen. – Okay.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann habe ich als nächstes Herrn Dintsios, dann Herrn Tamoschus und Herrn Nell.

Herrn Dr. Dintsios (vfa): Ich gehe auch auf die Lebensqualität ein: zwei Instrumente eingesetzt, das eine Instrument wieder abgeschossen mit dieser lapidaren Erklärung, Nutzwerte bildeten keine Nutzenparameter ab. Ich glaube, das IQWiG meint hier im Rahmen des EQ-5D den Tarif, der dahintersteht, aber man muss natürlich auch die Kryptografie des IQWiG irgendwie erkennen können. Denn Nutzwerte an sich bilden Nutzenparameter ab. Das IQWiG ist auf dem einen Auge ein bisschen blind, und diese Bemerkung geht vor allem in Richtung der institutionalisierten Patientenvertreter. In § 35a – korrigieren Sie mich, ich bin kein Rechtswissenschaftler – steht drin: auf Basis der Methoden der evidenzbasierten Medizin und der Gesundheitsökonomie. Das heißt, damit sind auch evidenzbasierte Lebensqualitätserhebungsmethoden direkt genannt.

Ich habe schon letztes Mal gefragt und wiederhole die Frage noch einmal: Was macht das IQWiG, wenn irgendwann einmal ein Time-Trade-Off oder ein Standard-Gamble-Verfahren angewendet wird, das keinen intermittierenden Tarif enthält wie beim EQ-5D? Ist dann der Time-Trade-Off- und Standard-Gamble-Nutzwert kein Nutzenparameter mehr? Interessant nur: Das Ganze kommt aus der Erwartungsnutzentheorie; das heißt, selbst die ökonomische Theorie, die dahintersteht, bezieht sich explizit auf den Nutzen. Deswegen noch einmal: Wieso kann ein Nutzwert kein Nutzenparameter sein? Das erschließt sich mir nicht. Ich verweise auf die eigene Methode des IQWiG. Das IQWiG hat ja eine Methodik zur Kosten-Nutzen-Bewertung und bezieht sich da explizit auch auf die Lebensqualität. Ne-

giert wird die klassische Anwendung über mehrere Indikationsgebiete hinweg. Es akzeptiert aber EQ-5D-Ergebnisse in der spezifischen untersuchten Indikation. Das IQWiG ist mit dieser Feststellung, die es in seiner Bewertung macht, inkongruent zu Teilen seiner eigenen Methode.

Der zweite Punkt betrifft Imputationsmethoden. Imputation nicht im Sinne von Ersetzungsverfahren, sondern Imputation im Sinne von: Verfahren fehlen, und ich brauche Werte. Es geht nicht um Werte, die ich sozusagen für einen anderen Cut-off oder für einen anderen Follow-up ersetze. Auch da hält man sich relativ zurück, denn es gibt unterschiedliche: Hier kann man linear modellieren, hier kann man alles Mögliche machen, also völlig divergent einige dieser Daten. Nur wer garantiert denn den Herstellern, hätten sie diesen Weg genommen, dass das IQWiG die Imputationsmethoden akzeptiert hätte? Das IQWiG hat in einer Bewertung der monoklonalen Antikörper zur rheumatoiden Arthritis extremst Kritik an den entsprechenden Imputationsverfahren geübt, und dabei waren das sehr elaboreierte Verfahren. Das heißt, es ist ein bisschen fadenscheinig, zu sagen: „Ersetzt doch mit entsprechenden Imputationsverfahren“, wenn man aus der Methodenangabe des IQWiG nicht einmal genau weiß, welche Methoden für Lebensqualität vom IQWiG potenziell akzeptiert werden. So ergebnisoffen kann die pharmazeutische Industrie nicht in die Planung ihrer Studien hineingehen.

Letzter Punkt und abschließend: Ja, spezifiziert waren die Lebensqualitätsauswertungen vielleicht nicht. Das heißt aber nicht, dass die Evidenz einfach zu verwerfen ist. Es gibt einen Grundsatz der evidenzbasierten Medizin – wir folgen ja angeblich den internationalen Methoden der evidenzbasierten Medizin –, der da lautet: Man verwertet die bestverfügbare Evidenz. Er lautet nicht: Man wirft sie weg. – Man kann sie kritisch diskutieren, man kann sie abwerten in ihrer Belastbarkeit, in ihrer Robustheit, in ihrer Validität von mir aus, in ihrer Änderungssensitivität als Instrument, in ihrer Reabilität usw. Das bedeutet aber nicht: Ich ignoriere das; ich schaue mir das überhaupt nicht an. – Erst schaut man sich das an, und hinterher kann man die Kritik äußern und sagen, das eignet sich aber nicht. Wenn man vorher die Kriterien so scharf stellt – 70 und 80 Prozent –, kann man natürlich sehr selektieren.

Zur Angabe von Frau Wieseler, 93 bis 77 Prozent in den USA: Die Studienteilnehmer in den USA waren vielleicht andere; die Indikationsgebiete in der Onkologie sind auch nicht so homogen. Wir haben vorhin von Herrn Wörmann gehört: Es gibt Indikationsgebiete in der Onkologie, wo die Response, also die Rücklaufquote, sehr gut ist. Aber es gibt andere im palliativen Bereich bei sehr fortgeschrittener Linie, wo die entsprechenden Rücklaufquoten extrem niedrig sind. Ich bin es leid, das zu wiederholen – ich war selber einmal in der Medizinischen Hochschule Hannover involviert bei solchen Projekten –: Es gibt auch Ethikkommissionen, die sagen, wenn es um palliative Settings geht: Lasst die Leute in Ruhe! – Das gibt es auch, und das sollte man hier nicht so unterschlagen. Das geht wiederum auch zurück an die Patientenvertreter.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dintsios. – Frau Wieseler möchte unmittelbar dazu Stellung nehmen.

Ich möchte nur der guten Ordnung halber darauf hinweisen, dass das IQWiG nichts „abgeschossen“ hat. Wir sollten den militaristischen Sprachgebrauch hier in Grenzen halten, weil wir ja den Zusatznutzen für Patienten aller Art generieren wollen und nicht Alternativplanungen zur Verschärfung des Ukraine-Konfliktes anstellen. Im Übrigen nehme ich für uns in Anspruch, dass wir hier nicht nur „angeblich“ den Standards der evidenzbasierten Medizin zu folgen bemüht sind, sondern dass wir versuchen, das tatsächlich zu tun. Das nur, weil das so kleine Wertungen sind, die ich nur ungerne einfach so im Protokoll stehen lasse. – Frau Wieseler, bitte schön.

Frau Dr. Wieseler: Vielen Dank für die Klarstellung, Herr Hecken. Genau das tun wir nämlich: Wir schauen es uns erst an und entscheiden dann, ob wir auf Basis dieser Daten Aussagen machen können oder nicht. Das haben wir auch hier getan.

Ich möchte noch einmal auf die Ersetzungsstrategien zurückkommen und auf die allgemeine Klage, dass unklar ist, was wir akzeptieren und was nicht. Herr Schwenke hat ganz richtig darauf hingewiesen: Es ist sehr schwierig, sich für die adäquate Ersetzungsstrategie zu entscheiden. Man muss dann im Einzelfall bewerten, in der Konstellation der Daten, welche Verfahren adäquat sind und welche überhaupt möglich sind. Deshalb können wir nicht in unser Methodenpapier schreiben: Für Lebensqualitätsdaten immer ein Last Observation Carried Forward, damit können wir umgehen. – Das ist komplexer; da gebe ich Herrn Schwenke vollkommen recht. Wir haben in diesem Fall sogar selbst den Versuch einer Ersetzung vorgenommen. Wir haben verschiedene Szenarien gerechnet. Das Ergebnis dieser Beschäftigung mit den Daten war dann eben, dass die Ergebnisse dieser Ersetzungsstrategien nicht hinreichend robust waren, sodass wir daraus einen Zusatznutzen hätten ableiten können. Also das einfach noch einmal als Hinweis darauf, dass wir uns natürlich, wie in allen anderen Dossierbewertungen auch, ernsthaft mit dieser Frage auseinandergesetzt haben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Tamoschus, bitte schön.

Herr Tamoschus (Bayer Vital): Sofern man uns wieder die Möglichkeit geben würde, hier noch Daten nachzureichen, würden wir dies natürlich gerne wieder in Anspruch nehmen. Wir haben uns in den letzten Wochen und werden uns auch in den nächsten Wochen mit unseren Kollegen global und unseren Statistikern sicherlich noch diesem Thema widmen. Sofern man uns hier die Möglichkeit gewährt, dazu noch einmal Stellung zu nehmen, darauf noch einmal einzugehen, nehmen wir das gerne in Anspruch. Vielleicht könnten Sie dazu gleich noch etwas sagen.

Ich möchte gerne noch, wenn es möglich ist, an Herrn Dr. Scheuring weitergeben; er möchte auch noch etwas zu diesem Thema sagen. – Danke.

Herr Dr. Scheuring (Bayer Vital): Ich möchte auf Frau Wieseler zurückkommen. Zunächst sprachen Sie an, dass im Protokoll die Lebensqualitätsendpunkte nicht präspezifiziert worden seien. Das ist nicht der Fall. Da war präspezifiziert der FACT-P-Gesamtscore zu den Endpunkten Woche 16, Woche 24 insgesamt zusammengenommen, und auch EQ-5D-Gesamtscore und VAS-Gesamtscore sollten ausgewertet werden als primärer Endpunkt sozusagen innerhalb der Lebensqualitätsendpunkte.

Der andere Punkt, den ich noch ansprechen wollte. Sie hatten zitiert, dass das NIH Rücklaufquoten zwischen – ich habe es, glaube ich, richtig verstanden – 73 bis 97 Prozent angebe. Dazu muss man sagen, dass es sich hier um eine Phase-III-Studie handelt, die weltweit durchgeführt wurde, in vielen Ländern, teilweise in Schwellenländern und sogar Entwicklungsländern, und dass da natürlich ein ganz anderer Standard anzusetzen ist als bei einer NIH-Studie, die vielleicht nur in den USA läuft oder sogar nur monozentrisch im NIH selbst. Wir haben einmal in der Literatur gesehen, dass wir eigentlich ganz gut liegen mit den initialen Rücklaufquoten von über 80 Prozent bzw. über 70 Prozent, also in der Größenordnung 83 Prozent bzw. 73 Prozent bei den ersten zeitlichen Punkten.

Ich bin da auch ganz bei Professor Wörmann, der fordert, dass man die Evidenz, die da ist, wirklich berücksichtigen sollte und nicht nach dem Alles-oder-Nichts-Prinzip ausklammern, ausblenden sollte über einen bestimmten – sagen wir einmal – arbiträren Stellenwert und dass man dann auf dem Niveau, das existiert, die Daten mit einer gewissen Vorsicht schon zulassen und auch berücksichtigen sollte. Man sollte nicht so tun, als wenn da gar keine Daten wären. Im Vergleich zu vielen anderen Phase-III-Studien in der Onkologie, bei denen in der Vergangenheit überhaupt keine Lebensqualitäts-

daten vorgestellt wurden, ist es nämlich schon ein Riesenerfolg, dass wir so weit gekommen sind, diese Daten vorlegen zu können.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Direkt dazu Frau Wieseler, dann Herr Nell.

Frau Dr. Wieseler: Also noch einmal: Wir haben die Daten nicht ignoriert. Vielmehr haben wir sogar selbst Szenarien gerechnet, um die fehlenden Daten zu ersetzen. Das Ergebnis können Sie in unserer Dossierbewertung nachlesen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Nell, Frau Nahnauer.

Herr Dr. Nell: Ich habe jetzt Fragen, die einen anderen Bereich betreffen. Ist die Diskussion so weit abgeschlossen?

Herr Hecken (Vorsitzender): Nein, sie ist noch nicht abgeschlossen. Herr Schaaber hat noch eine Frage.

Bezogen auf die Frage zum Nachreichen: Wenn Sie etwas parat haben, dann können Sie uns heute oder morgen selbstverständlich noch etwas schicken. Aber bevor Sie jetzt noch mit großen Auswertungen beginnen, global, galaktisch mit irgendwelchen Kollegen: Wir müssen innerhalb kürzester Zeit entscheiden. Das heißt, das, was da ist, was Sie heute hier hätten vortragen können, das sehen wir uns an, so wie wir es auch in der Vergangenheit immer getan haben. Aber wir können dadurch keine Verfahrensverzögerungen innerhalb des knappen Zeitkorsetts in Kauf nehmen. Nur, damit die Frage beantwortet ist und nicht so global galaktisch im Raum schwebt. – Herr Schaaber, bitte schön.

Herr Schaaber: Ich habe noch eine Nachfrage zu der Äußerung von Herrn Scheuring. Es hat mich ein bisschen irritiert, als Sie gesagt haben, man könne, was den Rücklauf der Fragebögen angeht, an solch eine multizentrische Studie keine so hohen Anforderungen stellen und besonders nicht an die Daten aus Entwicklungsländern. Ich frage mich, ob das für die übrigen Daten der Studie nicht genauso gilt und wie es dann mit der Vertrauenswürdigkeit der ganzen Studie aussieht.

Herr Dr. Scheuring (Bayer Vital): Ich habe nicht gesagt, dass die Daten, die da sind, nicht vertrauenswürdig sind, weil sie teilweise aus Entwicklungsländern kommen. Ich habe nur gesagt, dass bei einer multizentrischen, multinationalen Studie wie dieser Phase-III-Studie mit 921 Patienten in ungefähr 30 Ländern und mit über 125 Zentren natürlich die Möglichkeiten, die Rücklaufquote noch weiter zu steigern, geringer sind als in einer monozentrischen Studie oder in einer, sagen wir mal, oligozentrischen Studie in einem Land, wo alles viel einheitlicher abläuft. Aber die Daten an sich, die wir vorlegen, sind natürlich absolut vertrauenswürdig. Daran gibt es keinen Zweifel.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Das war der Versuch aufzuputzen; so würde ich das sagen. – Herr Schaaber, ist die Frage hinreichend beantwortet?

Herr Schaaber: Ich verstehe den Unterschied ehrlich gesagt nicht, –

Herr Hecken (Vorsitzender): Ich auch nicht.

Herr Schaaber: – warum man die Fragebögen für die Patientendaten nicht so zuverlässig zurückbekommen kann, alle anderen klinischen Daten aber schon. Der Unterschied erschließt sich mir erst einmal nicht.

Herr Dr. Scheuring (Bayer Vital): Ich hatte Ihre Frage eben vielleicht ein bisschen in die falsche Richtung verstanden. Es ist natürlich ein Unterschied, ob man Fragebögen von Patienten einfordert oder einfach Case Report Forms, beantwortet von Studienärzten. Das ist ja sozusagen noch ein weiterer indirekter Schritt: Der Studienarzt muss das dem Patienten vermitteln; der Patient muss dann auch bereit sein, diesen Fragebogen zusätzlich zu seiner ganzen anderen Last, die er mit seiner Erkrankung herumschleppt – Arztbesuche, Leiden, Knochenschmerzen; teilweise sind die Prostatakarzinom-Patienten sehr immobil wegen ihrer Knochenschmerzen –, zu beantworten. Die Patienten haben natürlich, wo sie schon mit dem alltäglichen Leben an sich Mühe haben, anderes im Kopf, als noch diesen Lebensqualitätsfragebogen zu beantworten. Vom Studienarzt, vom Studienzentrum, also von einer professionellen Organisation, Daten zurückzubekommen ist etwas anderes und ist leichter, als von den Patienten selbst noch einmal indirekt über den Studienarzt direkte Daten zu bekommen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Jetzt haben Sie Anlass für freudig erregte Diskussionen gegeben. Direkt zu der Frage, ob Lebensqualitätsdaten, die in Schwellenländern gewonnen werden, nicht belastbar sind, während andere Dinge genauso belastbar sind wie alles andere, Herr Wörmann und Herr Dintsios. Dann sollten wir das aber abschließen, weil wir dann in den Bereich der Moralthologie abgleiten und die Belastbarkeit von Studiendaten, die außerhalb des, sage ich mal, europäischen und des amerikanischen Kontextes gewonnen werden, insgesamt möglicherweise infrage stellen. – Herr Wörmann, Herr Dintsios, und dann gehen wir weiter.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Aber das wäre ganz wunderbar. Dann könnte man eine Subgruppe für Migranten bilden, um zu gucken, welche Gruppe gemeint war. – Nein, ernsthaft: Von meiner Seite aus glaube ich, wir haben ein Ringen – das geht uns gemeinsam so –, hier gerade bei diesen älteren Patienten die Lebensqualität vernünftig zu erfassen. Ohne jemanden zu beleidigen: Die Studie ist in diesem Zusammenhang nicht perfekt, und ich glaube nicht, dass das jemand bezweifeln würde; denn zu den Zeitpunkten, als sie konzipiert und angefangen wurde, hat man darauf nicht die Prioritäten gesetzt, wie wir sie heute darauf setzen. Das sehen Sie bei den neueren Studien, zuletzt bei Afatinib – auch bei der Studie, um die es heute Vormittag ging, gab es schon höhere Zahlen –: Da kommen wir auf ganz hohe Zahlen. Diese Studie ist relativ alt, damals hat man das nicht so bewertet, wie wir es heute erwarten würden. Das kann man jetzt nicht schöner reden. Wir diskutieren da jetzt über eine Zone, wo wir denken, da sind schon Daten, Sie aber sagen, das reicht gerade noch nicht aus. Da können wir noch sehr lange diskutieren. Aber aus welchem Land die kommen, ist vielleicht nicht die höchste Priorität.

Von uns aus: Ja, das hat eine Wirksamkeit. Ob man jetzt die Daten schon so erfasst, dass sie valide sind, sodass man, wie wir meinen, damit schon einen Wert der Wirksamkeit herausbekommen könnte, kann man jetzt in der Diskussion wahrscheinlich nicht besser klären. Ich glaube, das ist jetzt so.

Herr Hecken (Vorsitzender): Das würde ich ähnlich sehen. – Herr Dintsios, bitte schön.

Herr Dr. Dintsios (vfa): Ich mache es auch sehr kurz. Ich würde ja wahrscheinlich dieser Subpopulationsgruppe der Migranten selber angehören. Aber wahrscheinlich würde ich auch den Lebensqualitätsbögen zurückschicken; das hoffe ich doch.

Zu Herrn Schaaber und der Frage, worin der Unterschied besteht. Es geht nicht darum, ob das, was ausgefüllt wird, richtig ist oder nicht, um die Qualität. Es geht darum, dass es in einigen Schwellenländern, Entwicklungsländern, auch Dritte-Welt-Ländern eine gewisse Rate an Analphabetismus gibt. Wenn der Arzt intermittiert und die Lebensqualitätsbögen im Sinne eines Interviews erhoben werden, hat das eine ganz andere Wertigkeit, dann sind die Ergebnisse verzerrt. Sie müssen bedenken: Sie

reichen die Bögen aus oder schicken sie per Post. Versuchen Sie das einmal in Indien. Es gibt dort Patienten, die genügend Geld haben und sich eine solche Therapie leisten können, die aber trotzdem Analphabeten sind und extreme Probleme mit den entsprechenden Instrumenten haben.

Dann gibt es ein Problem bezüglich der Interkulturalität und der Rückübersetzung. Ich würde dafür plädieren, bei solchen Studien sehr, sehr vorsichtig zu sein, was man wie versucht zu interpretieren. Es gibt durchaus inhärente Gründe, wieso das so schwierig in diesen Ländern ist.

Ich schließe ab – ich schieße nicht ab; ich bin auch kein Ukrainer, nur die Glaubensgemeinschaft ist die gleiche –: Ich hatte eine Frage gestellt, die nicht beantwortet wurde. Und da ich heute hartnäckig bin, frage ich: Was macht das IQWiG? Ich kann es auch langsam, wenn es nicht verständlich geworden ist – –

Herr Hecken (Vorsitzender): Nein, Sie brauchen es nicht.

Herr Dr. Dintsios (vfa): Nein, ich will es aber, Herr Hecken. Geben Sie mir die Möglichkeit!

Herr Hecken (Vorsitzender): Sie brauchen es nicht langsam zu wiederholen.

Herr Dr. Dintsios (vfa): Ich habe keine Antwort bekommen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ihre Frage ist verstanden worden.

(Herr Dr. Dintsios (vfa): Aber nicht beantwortet!)

Ihre Frage ist protokolliert. Sie sind nicht hier, um uns Fragen zu stellen, sondern wir beantworten Fragen, wenn wir es für tunlich halten,

(Herr Dr. Dintsios (vfa): Ja, das methodische Vorgehen!)

damit der Ablauf einer solchen Anhörung klar ist. Wir hatten das beim letzten Mal schon diskutiert. Ich habe weder Lust noch Veranlassung, mich hier ähnlich der Heiligen Inquisition Ihren Fragen zu stellen. Wir diskutieren Dinge, die wir aus unserer Sicht für zielführend halten. Wir beantworten die Fragestellungen. Wenn wir das hier nicht für zielführend halten, mit Ihnen in eine methodische Grundsatzdiskussion einzutreten, dann müssen Sie das schlicht und ergreifend zur Kenntnis nehmen. – Aber Sie haben das Wort. Bitte schön, Herr Dintsios.

Herr Dr. Dintsios (vfa): Danke. – Die Frage ist ja methodisch. Das hat ja nichts mit Inquisition zu tun. Die Konstellation kann es ja geben; das ist ja das Problem. Als Verbandsvertreter muss ich doch auch antizipativ die Möglichkeit haben, auf diese Konstellation hinzuwirken. Das ist die Motivation, Herr Hecken, und keine andere. Es geht ja nicht darum, hier jemanden zu ärgern.

Herr Hecken (Vorsitzender): Sie haben das ja getan, und es ist protokolliert. Sie können Ihre Rückschlüsse daraus ziehen, dass das weder heute noch beim letzten Mal beantwortet worden ist. Dann sagen Sie das beim nächsten Mal wieder; dann diskutieren wir wieder zehn Minuten darüber; dann werden wir wieder laut. Das können wir ja beliebig so fortführen. Mir geht es nur darum: Wir sitzen hier nicht, um Ihre Fragen zu beantworten, sondern wir sitzen hier, um Ihnen Fragen zu stellen. Das ist eine grundsätzliche systematische Frage. Darauf lege ich sehr großen Wert, und das hatte ich Ihnen beim letzten Mal auch schon gesagt, in aller Freundschaft, in aller Ruhe, in aller Gelassenheit, weil uns solche unbotmäßigen Erregungen nicht weiterführen.

Wir haben jetzt eine Rednerliste. Herr Nell, Frau Nahnauer und dann Herr Tamoschus. – Bitte schön, Herr Nell.

Herr Dr. Nell: Ich habe noch Fragen, die sicherlich ein bisschen leichter zu beantworten sind, und zwar zum einen zur ALSYMPCA-Studie und dann zur Schmerztherapie.

Wenn ich zur ALSYMPCA-Studie in den EPAR schaue, dann habe ich hinsichtlich der Ausschlusskriterien ein Problem bei der Abgrenzung mit der Docetaxel-Population. Das ist mir nicht ganz klar. Da finde ich zu Ausschlusskriterien den Passus:

Eligible for first course of Docetaxel ... patients who are fit enough, willing and where docetaxel is available.

Das sind meines Erachtens jetzt nicht unbedingt harte medizinische Kriterien für eine Abgrenzung. Die Patienten sind – in Anführungsstrichen – ja auch eher fit und eher jung. Ich habe mir also die Frage gestellt: Passt das hier eigentlich mit der zVT zusammen? Wenn Sie vielleicht zu dieser Abgrenzung noch etwas sagen könnten.

Dann bin ich beim Weiterlesen der Kriterien auch über das Ausschlusskriterium „maligne Lymphadenopathie“ gestolpert. Das sagt mir jetzt nichts. Wie ist das einzuordnen? Wie viele Patienten betrifft das so im medizinischen Alltag?

Der letzte Punkt zu der Studie. Sie hatten bei den Einschlusskriterien angegeben, dass die Testosteronspiegel ≤ 50 ng/dl sein sollen. Aber dann gibt es in der Radium-Gruppe praktisch eine Nichteinhaltung dieser Vorgabe: 12,6 Prozent, in der Placebo-Gruppe 2,6 Prozent – so im EPAR. Da frage ich mich: Wie kam es dazu? Vielleicht könnten Sie das kurz skizzieren. Dann komme ich zur Schmerztherapie.

Herr Dr. Scheuring (Bayer Vital): Ich versuche einmal, Ihre Fragen der Reihe nach zu beantworten. Die ALSYMPCA-Einschlusskriterien waren natürlich weit gefasst und ließen Patienten, die eine Docetaxel-Vortherapie hatten, zu. Das waren in dem Fall im Studienkollektiv 57 Prozent der Patienten. Also diese waren per se schon einmal nicht Docetaxel-geeignet, also für die Best-Supportive-Care-Gruppe sozusagen prädestiniert. Dann gab es natürlich weitere Kriterien, die definierten, dass Docetaxel für diese Patienten nicht infrage kam: weil Kontraindikationen vorlagen, weil es die Patienten selbst ablehnten, weil der Arzt dem Patienten eine Therapie mit Docetaxel vom Allgemeinzustand her, von der allgemeinen Verträglichkeit her nicht mehr zutraute und natürlich auch wegen der anderen Kriterien, die Sie nannten. Aber im Wesentlichen spielte im Studienkollektiv in dieser Subgruppe die Rolle, dass die Patienten so eingeschätzt wurden oder auch sich selbst so einschätzten, dass sie Docetaxel nicht mehr vertragen würden.

Als nächsten Punkt hatten Sie die Lymphadenopathie angesprochen. Eine Lymphadenopathie war einschlusstmäßig zugelassen, wenn die pelvinen Lymphknoten im kürzeren Durchmesser nicht größer als 3 cm waren. Prognostisch spielte das natürlich keine Rolle, weil die Knochenmetastasierung eindeutig führend und prognostisch entscheidend war. Wie wir in den Daten ja auch sehen: Die Patienten haben sogar beim Gesamtüberleben erheblich von der Radium-Therapie profitiert. Das heißt, diese kleine Lymphadenopathie kann keine Rolle gespielt haben, jedenfalls nicht, was das Gesamtüberleben angeht, weil sonst nicht diese Daten für Radium herausgekommen wären, das ja in den Knochenmetastasen wirkt.

Dann hatten Sie noch zur Suppression des Testosteronspiegels gefragt. Da müssten Sie Ihre Frage bitte noch einmal wiederholen, weil ich nicht so richtig verstanden habe, wie Sie das gemeint haben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Nell.

Herr Dr. Nell: Ich bin beim Lesen im EPAR darüber gestolpert, dass die Vorgabe war: Testosteronspiegel ≤ 50 ng/dl. Und dann heißt es im Text weiter: Die häufigste Nichteinhaltung war halt die Nichteinhaltung dieses Kriteriums, und zwar in der Radium-Gruppe mit 12,6 Prozent und in der Placebo-Gruppe mit 2,6 Prozent. Da frage ich mich: Was ist der Hintergrund? Wie kann das sein?

Herr Dr. Scheuring (Bayer Vital): Kastrationsresistent bedeutet ja, dass trotz anhaltender Hormonsuppression, Testosteronsuppression der PSA-Wert zum Beispiel weiter ansteigt und die Patienten klinisch oder bildgebend progredient sind, dass da auch noch Absetzversuche, Auslassversuche der Antiandrogene stattgefunden haben, der Patient aber trotzdem weiter progredient ist. Jetzt muss man natürlich unterscheiden, was in der Baseline an Testosteronwerten dokumentiert ist und ob die Patienten – – Die Patienten sind ja schon vorher von den Ärzten begleitet worden und als kastrationsresistent eingestuft worden. Insofern kann man annehmen, dass sie schon kastrationsresistent waren, nur dass es vielleicht bei diesen wenigen Prozenten an der Dokumentation haperte. Das ist nachzuweisen zum Zeitpunkt genau zur Baseline-Aufnahme in die Studie.

Herr Hecken (Vorsitzender): Nachfrage? – Herr Nell, bitte.

Herr Dr. Nell: Ich habe noch ein paar Fragen zur Schmerztherapie. Die würde ich dann gleich im Anschluss stellen. Oder hat Frau Müller eine Nachfrage?

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja, Frau Müller hat eine Nachfrage dazu.

Frau Dr. Chr. Müller: Ganz kurz. – Sie würden das, was eben angesprochen wurde, praktisch für eine zufällige Imbalance halten? Habe ich das richtig verstanden?

Herr Dr. Scheuring (Bayer Vital): Ja.

Frau Dr. Chr. Müller: Trotz Randomisierung gleich auf die beiden Arme verteilt?

Herr Dr. Scheuring (Bayer Vital): Ja. Die anderen Kriterien bei Eingang in die Studie waren ja alle sehr gut balanciert, auch was das Ausmaß der Erkrankung anbelangt, also das Ausmaß der Knochenmetastasierung. Es gab ja vier Einteilungsstufen, Gruppen, Untergruppen. Auch beim PSA-Wert waren die Werte relativ ähnlich. Auch bei der gesamtalkalischen Phosphatase waren die Werte relativ ähnlich, und auch die Bandbreiten, die Streubreiten überlappten sich sehr gut.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Nell, zur Schmerztherapie.

Herr Dr. Nell: Das IQWiG schreibt in seinem Bericht, dass zum Studienabschluss ca. 44 Prozent der Patienten eine Opiat-Therapie hatten. Mich würde interessieren: Welche Wirkstoffe kamen bei der Schmerzbehandlung zum Einsatz? Gab es praktisch in allen Zentren – Sie haben ja eben darauf hingewiesen, dass mehr als 30 Länder dabei waren, darunter auch Schwellenländer und Entwicklungsländer – dieselben Richtlinien, und wurden diese Richtlinien auch eingehalten?

Dann würde mich noch interessieren: Wann wurden diese Schmerzmittel gegeben? Wurden sie regelmäßig gegeben, oder wurden sie bei der Bestrahlung gegeben? Ich hätte bei dem Krankheitsbild eigentlich auch erwartet, dass gerade Schmerz bzw. Schmerzprogression ein Endpunkt in der Studie gewesen wäre. Warum haben Sie das nicht gemacht?

Herr Dr. Scheuring (Bayer Vital): Zunächst einmal: 44 Prozent der Patienten hatten bei Aufnahme keine Opiate, hatten aber schon eine Schmerztherapie. Die Schmerztherapie war Teil von Best Sup-

portive Care und Best Standard of Care sozusagen auf jeweils nationaler Ebene. Man hat diese Liberalisierung in den Einschluss- und Ausschlusskriterien zugelassen. Das hat natürlich auch den Vorteil, dass wir hier jetzt sitzen und sagen können: Ja, diese ALSYMPCA-Studie bildet wirklich die tatsächliche Alltagspatientenpopulation ab.

Die Therapie mit den Opiaten wurde natürlich nach Bedarf in der Regel kontinuierlich entsprechend dem Ansprechen angepasst, eventuell bei Bedarf erhöht oder erniedrigt. Wir haben bei dem Endpunkt „Zeit bis zum Ansetzen der Opiat-Therapie“, den auch Sie gerade angesprochen haben, einen signifikanten relevanten Vorteil zeigen können für eben diese 44 Prozent der Patienten. Das ist eine erhebliche Subgruppe, zumindest der gesamten Studienpopulation.

Wir haben natürlich weitere Kriterien. Für die gesamte Studienpopulation gilt, dass im Radium-Arm nur 50 Prozent der Patienten ein Knochenschmerzereignis als unerwünschtes Ereignis gemeldet hatten, während im Kontrollarm 62 Prozent der Patienten ein unerwünschtes Schmerzereignis hatten. Das ist dann auch noch einmal auf der Basis von Patientenjahren aufgearbeitet worden, und da zeigt sich auch ein deutlicher Unterschied. Die Zahl der Schmerzereignisse im Radium-Arm betrug von der Größenordnung her pro Patientenjahr 1,5, im Kontrollarm waren es ungefähr 2,6 – hochsignifikant unterschiedlich. Das wird natürlich auch von den Schmerzfragen im FACT-P-Fragebogen gestützt. Da hatten wir vier Fragen zum Thema Schmerz, und da zeigt sich auch in Woche 16 eine signifikante klinische Verbesserung der Schmerzen im Radium-Arm vs. Kontrollarm.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Ehrmann dazu, dann Herr Nell noch einmal.

Herr Ehrmann: Ich komme vom Bundesverband Prostatakrebs Selbsthilfe und habe eine Frage zur Zulassungsstudie. Sie sagten ja, das sei eine sehr praxisnahe Patientenselektion gewesen. Also, aus meiner Kenntnis von kastrationsresistenten Patienten hat ein sehr hoher Anteil erst einmal nur Lymphknotenmetastasen, ein anderer hat andere Organmetastasen und knapp die Hälfte hat Knochenmetastasen; diese treten dann erst sehr spät am Ende auf. Hier ist es nach meiner Erfahrung oft so, dass dann andere Medikamente, selbst Abirateron, oft nicht mehr helfen, sondern nur noch Docetaxel hilft. Da wäre für mich die Frage: Warum ist das hier nicht als Vergleichstherapie angebracht? In sehr weit fortgeschrittenen Phasen wirkt nach der gegenwärtigen Studienlage auch Abirateron nicht mehr, das heißt, dass da schon eine Resistenz da ist. Da habe ich also gewisse Zweifel.

Auch der Stellenwert der relevanten skelettalen Ereignisse wird, glaube ich, überschätzt, weil nur eine Minderheit – ich glaube so etwa 30 Prozent – überhaupt eine solche Skelettkomplikation entwickelt. Da muss man auch noch einmal gucken, wie hoch eigentlich die Ansprechrate von Radium ist. Ich habe zwar eine positive Einschätzung von diesem neuen Medikament, meine aber, dass es in der Studie zu optimistisch gesehen wird und dass die Patientenselektion nicht ganz praxisnah ist, weil die Subgruppen im kastrationsresistenten Stadium doch etwas anders aussehen. – Danke.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Scheuring, dann Frau Nahnauer und Herr Tamoschus.

Herr Dr. Scheuring (Bayer Vital): Herr Ehrmann, ich denke, zu Ihren Fragen muss man erst einmal grundsätzlich bemerken: Das war eine Phase-III-Studie, multinational, multizentrisch, wie ich schon sagte, und da kommt natürlich nur ein gewisser Teil der Patienten aus Deutschland, aber der weit überwiegende Teil war aus Europa, ein Teil aus den USA und Rest of the World war relativ klein.

Sie haben natürlich vollkommen recht, dass Lymphknotenmetastasen auch schon am Anfang da sein können. Alleinige Lymphknotenmetastasen gibt es relativ selten ohne andere viszerale oder Kno-

chenmetastasen, das sind ungefähr 5, maximal 10 Prozent. In dem Stadium, über das wir hier sprechen – kastrationsresistent, metastasiert –, gibt es bei 90 Prozent der Patienten Knochenmetastasen, bei ungefähr 20, maximal 30 Prozent der Patienten gibt es dann noch zusätzliche viszerale Metastasen. Aber ein erheblicher Teil, ungefähr 70 Prozent dieser Patienten, hat eben keine zusätzlichen viszeralen Metastasen.

Wie wir schon diskutierten, waren kleine Lymphknotenmetastasen zusätzlich zugelassen, die prognostisch keine Rolle spielten. Wir denken also schon, dass für dieses Krankheitsstadium diese Studie repräsentativ und auch relevant ist. Vom Wirkmechanismus können Patienten, die viszerale Metastasen haben und die prognostisch führend sind, nicht für die Radium-Therapie in Betracht kommen, weil es in diesen Weichteilorganen nicht wirken kann; es baut sich ja als kalziumähnliches Erdalkalielelement nur in die Knochensubstanz ein und zwar da, wo erheblicher Stoffwechsel des Knochens vorliegt, also insbesondere sehr selektiv zielgerichtet in die Knochenmetastasen. Dafür ist es, wie wir an den Daten gesehen haben, hervorragend geeignet. Das zeigt sich eben nicht nur an der Verbesserung der Schmerzsymptomatik, wie gerade eben dargelegt, sondern auch an der alkalischen Phosphatase konnte – wir haben das noch nicht als Biomarker validiert – eine hervorragende Hazard Ratio gezeigt werden, die hochsignifikant war, und zusätzlich natürlich beim Gesamtüberleben. Das Wichtigste für die Patienten ist ja, dass sie darauf vertrauen können, dass Radium ihr Gesamtüberleben signifikant und erheblich verlängert.

Sie haben richtig gesagt, dass symptomatische skelettale Ereignisse nicht unbedingt bei allen Patienten vorkommen, sondern bei, wie Sie sagten, 30 Prozent. Dazu zählen ja nicht nur Kompressionsfrakturen und pathologische Frakturen. In dieser Studie zählte zu den symptomatischen skelettalen Ereignissen auch, dass die Patienten einer Bestrahlung bedurften, um die Symptome zu lindern, und es zählte auch dazu, ob die Patienten wegen Knochenmetastasen operiert werden mussten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Nell, ich hatte Sie eben abgewürgt. Sie hatten noch eine Nachfrage.

Herr Dr. Nell: Ich habe nur noch eine kurze Nachfrage zu den Analgetika. Welche kamen zum Einsatz?

Herr Dr. Scheuring (Bayer Vital): Im Prinzip das ganze Spektrum, das nach WHO-Empfehlungen, aber auch darüber hinaus zur Verfügung steht.

Herr Dr. Nell: Also von Paracetamol bis Hydromorphon im Grunde genommen alles?

Herr Dr. Scheuring (Bayer Vital): Ja, alles.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Nahnauer, bitte.

Frau Dr. Nahnauer: Ein Teil der Fragen hat sich durch die Diskussion erledigt. Eine Frage und eine Bemerkung habe ich allerdings noch. Multizentrale Studien werden ja von der Industrie gefordert, gleichwohl haben Sie überdeutlich gemacht, dass das mit großen Schwierigkeiten verbunden zu sein scheint. Meine Frage ist noch einmal – die entsprechende von der Patientenvertretung haben Sie auch nicht beantwortet –: Haben alle Zentren, die teilgenommen haben, nach den gleichen Protokollen gearbeitet haben, ja oder nein? Und wenn nein: Wo lagen die Verletzungen des Protokolls?

Herr Dr. Scheuring (Bayer Vital): Alle Zentren haben nach demselben Protokoll gearbeitet, und darauf wurde auch strengstens geachtet. Da wurden keine verschiedenen Landesstandards gesetzt. Die

Best-Supportive-Care-Therapie war aber von den Ein- und Ausschlusskriterien so weit gefasst, dass sozusagen die optimale Begleittherapie, optimaler Best Standard of Care, für alle Patienten möglich war. Das war ja auch aus ethischen Gründen ganz wichtig, dass die Patienten nach dem besten zusätzlichen Standard, Best Supportive Care, behandelt werden konnten. Deshalb waren die Kriterien da halt relativ weit gefasst. Aber trotzdem war es ein einheitliches Protokoll. Man kann auch sehen, dass da keine Protokollverletzungen nennenswerter Art passiert sind oder solche, die die Validität der Daten infrage stellen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Nahnauer.

Frau Dr. Nahnauer: Das wirft ja die Frage auf: Was ist nicht nennenswert?

Herr Dr. Scheuring (Bayer Vital): Die FDA hat die Daten gründlichst gemustert und analysiert, auch selbst analysiert, und auch die EMA hat die Daten gründlichst analysiert. Die sind zu dem Schluss gekommen, dass da keine wesentlichen Protokollverletzungen stattgefunden haben, die die Integrität und Validität der Daten irgendwie infrage stellen könnten, und haben ja auch die Zulassung erteilt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay. – Ich habe jetzt noch Herrn Tamoschus. Ich würde das gerne als Gelegenheit nehmen, Ihnen das Schlusswort zu geben, frage aber der guten Ordnung halber: Gibt es noch weitere Fragen oder Wortbeiträge? – Keine. Dann bitte schön, Herr Tamoschus.

Herr Tamoschus (Bayer Vital): Vielen Dank. – Meine Meldung ist jetzt auch schon ein bisschen länger her. Ich wollte zu dem Zeitpunkt – –

Herr Hecken (Vorsitzender): Deshalb dürfen Sie das jetzt beantworten und ein Schlusswort sprechen. Das ist doch toll.

Herr Tamoschus (Bayer Vital): Das ist auch okay. – Ich wollte zu dem Zeitpunkt eigentlich von der Diskussion über Entwicklungs- und Schwellenländer sowie Inquisition wieder zurück auf Los gehen. Wir hatten danach noch eine sehr intensive Diskussion über Lebensqualität geführt, die, glaube ich, in diesem Zusammenhang sehr wichtig ist. Und Zurück-auf-Los-Gehen heißt für mich einfach – das ist für mich die Quintessenz aus der Diskussion und vor allen Dingen auch aus unseren Daten –, dass wir abschließend noch einmal darauf hinweisen möchten, wie konsistent das Gesamtbild an Daten ist, das uns hier vorliegt. Für uns sind es immer noch zwei randomisierte kontrollierte Studien, die ein genau gleiches, einheitliches, konsistentes Bild aufzeigen. Daraus ergibt sich für uns nach wie vor der Beleg eines erheblichen Zusatznutzens für alle Patienten, die nicht für eine Docetaxel-Therapie infrage kommen.

Ich möchte abschließend – Sie sagten ja: Abschlussworte – gerne an meine Kollegin, Frau Dr. Münz-Wollny, übergeben. Damit sind wir, glaube ich, dann auch beim Schluss. – Besten Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Bitte schön, Frau Münz-Wollny.

Frau Dr. Münz-Wollny (Bayer Vital): Vielen Dank, dass ich jetzt die Gelegenheit habe, Ihnen noch einmal zusammenfassend vom klinischen Alltag, von der klinischen Praxis zu berichten. Ich nutze diese Gelegenheit sehr gerne.

Xofigo® ist am 13. November letzten Jahres zugelassen worden und ist seit dem 15. Dezember letzten Jahres in Deutschland verfügbar. Es steht für die Patienten zur Verfügung. Das heißt, unmittelbar im Dezember nach diesem Zur-Verfügung-Stellen konnten die ersten Patienten in der Routineversor-

gung mit Xofigo[®] behandelt werden. Auf diese Erfahrungen möchten wir gerne hinweisen, also nicht nur auf die Erfahrungen aus dem Studienprogramm, sondern eben auch auf die Erfahrungen aus den ersten sechs Monaten ambulanter Therapie.

Erfahrungen der Anwender in den Zentren werden intensiv auf Workshops, Symposien und Fachkongressen berichtet. Im April dieses Jahres fand der europäische urologische Fachkongress der EAU statt und im März die Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nuklearmedizin; auf beiden Kongressen wurde sehr ausführlich im wissenschaftlichen Programm nicht nur über die Daten, sondern auch über die Erfahrungen mit der Anwendung von Radium-223 berichtet. Die günstige Verträglichkeit und die für den Anwender und den Patienten einfache Handhabung im klinischen Alltag werden dabei in Vorträgen und Diskussionsrunden sowohl von der urologischen Seite als auch von der nuklearmedizinischen Seite immer bestätigt.

Wir hatten es eingangs schon gesagt: Die Indikation für Xofigo[®] wird nicht alleine vom Nuklearmediziner oder vom Urologen gestellt. Es ist eine interdisziplinäre Entscheidung – Urologe, Onkologe und Nuklearmediziner –, nur die Durchführung ist dann beim Nuklearmediziner. Es ist eine einfache ambulante Behandlung. Es ist eine intravenöse Gabe über einen ganz normalen, einfachen IV-Zugang, die ca. eine Minute dauert, und – das ist das Wesentliche – der Patient kann unmittelbar nach dieser Injektion das Zentrum verlassen. Es sind keine besonderen Maßnahmen im Alltag des Patienten erforderlich.

Diese positive Wertung und Diskussion in den urologischen und den nuklearmedizinischen Fachkreisen führte bereits jetzt zu einer Aufnahme von Radium-223 in die Konsultationsfassung der aktualisierten S3-Leitlinie. Xofigo[®] wird bundesweit in nuklearmedizinischen Zentren ambulant angeboten, sodass die Erfahrungen der ersten sechs Monate von Xofigo[®] in der Routinetherapie die Studiendaten stützen und ebenfalls einen Beleg zeigen für einen erheblichen Zusatznutzen für den Patienten hinsichtlich der Wirksamkeit, der günstigen Verträglichkeit und eben auch der einfachen Handhabung im klinischen Alltag und damit auch der Belastung des Patienten. – Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Danke, dass Sie an dieser Anhörung teilgenommen haben. Danke für die in Teilen spannende Diskussion, für die Beantwortung der Fragen. Wir werden das jetzt zu wägen und zu entscheiden haben.

Bis zum nächsten Mal! Man sieht sich ja häufiger, manchmal sogar fast täglich.

Schluss der Anhörung: 13.28 Uhr