

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

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

hier: Wirkstoff Abirateronacetat

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 27. Mai 2013
von 14.33 Uhr bis 15.43 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Rudolph
Frau Dr. Brookman-May
Frau Erhardt
Herr Dr. Fleischmann

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

Herr Prof. Dr. Ludwig
Herr Dr. Paulides (nicht anwesend)

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

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Dr. Erdmann
Herr Dr. Johannes

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

Herr Dr. Sievert
Frau Dr. Rosenfeld

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

Herr Dr. Dintsios
Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 14.33 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen zur dritten Anhörung am heutigen Tage! Diejenigen, die eben schon da waren, begrüße ich erneut. Diejenigen, die neu hinzugekommen sind, heiße ich herzlich willkommen. Die mündliche Anhörung heute erfolgt im Zuge eines Stellungnahmeverfahrens; es geht um ein neues Anwendungsgebiet.

Ausgangspunkt für die heutige mündliche Anhörung und das vorangegangene Stellungnahmeverfahren ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 11. April dieses Jahres, die vom Ergebnis her zunächst zu dem Resultat kommt, dass bei der Aggregation der positiven Effekte auf Endpunktebene der hier zur Beurteilung anstehende Wirkstoff in dem neuen Anwendungsgebiet einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie aufzuweisen vermag. Dann kommt das IQWiG aber wegen der Ungewissheit auf der Schadensseite zu einer Herabstufung auf einen Anhaltspunkt. Es geht an dieser Stelle also, ausgehend von der Dossierbewertung des IQWiG, weniger um das Ausmaß eines Zusatznutzens, sondern um die Frage, über welche Wahrscheinlichkeit eines Zusatznutzens gesprochen werden kann, gesprochen werden muss. Die Stellungnahme des IQWiG, die Dossierbewertung, ist natürlich nur eine Empfehlung für den Gemeinsamen Bundesausschuss. Insofern können und sollten wir heute bei dieser Anhörung nicht davon ausgehen, als wäre das „beträchtlich“ schon gesetzt. Das muss man klipp und klar sagen, weil das IQWiG eben nur empfiehlt und der G-BA dann am Ende die Bewertung vorzunehmen hat. Gleichwohl hat auch die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft in ihrer Stellungnahme dafür votiert, hier einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen als Bewertung vorzusehen. Die AkdÄ empfiehlt aber eine Befristung einer solchen Bewertung auf zwei Jahre, um in dieser Zeit mit Blick auf unerwünschte Interaktionen noch Erkenntnisse zu generieren.

Ich begrüße nochmals alle Anwesenden. Stellung genommen im Verfahren haben zum einen Janssen-Cilag, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, medac Gesellschaft für klinische Spezialpräparate, Sanofi-Aventis Deutschland GmbH und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller. Ich begrüße heute zur Anhörung Herrn Dr. Rasch und Herrn Dr. Dintsios vom vfa sowie Frau Dr. Rudolph, Frau Dr. Brookman-May, Frau Erhardt und Herrn Dr. Fleischmann von Janssen-Cilag. Herrn Professor Wörmann heiße ich erneut willkommen; wir haben ja schon länger das Vergnügen am heutigen Tage. Ich begrüße Herrn Professor Ludwig von der AkdÄ und des Weiteren Frau Dr. Rosenfeld und Herrn Dr. Sievert von Sanofi-Aventis Deutschland sowie Herrn Dr. Johannes und Herrn Dr. Erdmann von medac Pharma.

Ich möchte zum Ablauf der heutigen Anhörung sagen, dass wir wie üblich Wortprotokoll führen und uns deshalb sehr daran gelegen wäre, dass Sie a) die Mikrofone benutzen und b) Ihren Namen, die Institution, Firma etc. nennen, bevor Sie Ihre Wortbeiträge hier zu Protokoll geben.

Mein Vorschlag wäre, dass wir mit einer kurzen Einführung von Janssen-Cilag beginnen. Ich bitte darum, jetzt nicht noch einmal das ganze Dossier vorzutragen – das ist ermüdend, wäre sicher schön, um den Rest des Tages zu gestalten, aber führt unter Umständen auch nicht weiter –, sondern sich auf die Punkte zu beschränken, die Sie jetzt im Stellungnahmeverfahren nach der Dossierbewertung des IQWiG noch besonders adressieren möchten. Anschließend würden wir dann Fragen stellen und den anderen Stellungnehmern die Möglichkeit geben, die Dinge, die sie für wichtig halten, vorzutragen. Dann können wir das noch einmal in einer Gesamtschau diskutieren.

Wer möchte beginnen? – Frau Rudolph, bitte.

Frau Dr. Rudolph (Janssen-Cilag): Vielen Dank für die Möglichkeit, hier zu Abirateron Stellung zu nehmen. Keine Sorge, ich werde jetzt nicht die gesamte Stellungnahme noch einmal verlesen. Uns ist wichtig, noch einmal auf ein paar Aspekte einzugehen, die uns für die heutige Diskussion ganz wesentlich erscheinen.

Zunächst würde ich das Team noch etwas genauer vorstellen, wenn das in Ordnung ist. – Mein Name ist Ina Rudolph; ich bin Mitglied der Geschäftsleitung von Janssen und verantwortlich für den Bereich „External Affairs“. Neben mir sitzt Herr Dr. Fleischmann; er leitet die Abteilung „Marktzugang und Erstattung“. Frau Wilma Erhardt ist Mitarbeiterin im Bereich „Marktzugang und Erstattung“; sie hat hauptverantwortlich das Dossier erstellt. Frau Dr. Brookman-May ist selbst Fachärztin für Urologie mit umfassender klinischer Erfahrung auch in der Behandlung des Prostatakarzinoms. Sie ist die für das Produkt verantwortliche Medizinerin bei uns im Haus und hat auch maßgeblich am Dossier mitgewirkt.

Abirateron ist indiziert bei Patienten mit einem metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinom nach Versagen einer Androgenentzugstherapie, wenn die Patienten keine oder milde Symptome haben und eine Chemotherapie klinisch noch nicht indiziert ist. Die betroffenen Patienten befinden sich in einem bereits weiter fortgeschrittenen Stadium ihrer Erkrankung und in einer palliativen Therapiesituation, weil eine Heilung leider nicht mehr möglich ist. Im weiteren Verlauf der Erkrankung nehmen tumorbedingte Symptome, insbesondere starke Schmerzen, zu, und die Patienten werden in ihrer Lebensqualität zunehmend und deutlich beeinträchtigt. Die nächstmögliche Therapieoption ist eine Chemotherapie, wobei berücksichtigt werden muss, dass diese doch häufig mit belastenden Nebenwirkungen für Patienten einhergeht. Bis eine klare klinische Indikation für eine Chemotherapie besteht, gibt es für die Patienten in diesem Krankheitsstadium bisher keine explizit zugelassene bzw. von den Leitlinien empfohlene Therapieoption mit klarer Evidenz für eine Verbesserung des Gesamtüberlebens und anderer patientenrelevanter Parameter. Abirateron schließt somit eine relevante Therapielücke und hat das Potenzial, die Versorgung von Patienten mit metastasiertem Prostatakarzinom maßgeblich zu verbessern.

Was sind die wesentlichen Therapieziele? Das sind einerseits die Verlängerung des Gesamtüberlebens, aber vor allem auch die Verzögerung des Fortschreitens der Erkrankung und die Verzögerung schwerwiegender Symptome unter Beibehaltung einer möglichst hohen Lebensqualität für die Patienten. Die Evidenz für Abirateron wurde in einer qualitativ hochwertigen doppelblinden, randomisierten Studie mit mehr als 1.000 Patienten erbracht, die der vorliegenden Nutzenbewertung zugrunde liegt. Die Ergebnisse sind sehr robust und über die Analysen hinweg sehr konsistent. In der Gesamtschau bestätigt das IQWiG, wie bereits erwähnt, einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Gesamtpopulation. Dies ist aus unserer Sicht auch absolut gerechtfertigt; denn Abirateron verlängert das Überleben der betroffenen Patienten im Median um fünf Monate – ein in der Onkologie, wie wir denken, nur selten anzutreffender Effekt –, was aus unserer Sicht in einer palliativen Therapiesituation höher als nur „moderat“ einzustufen ist. Es verzögert deutlich den Beginn des Einsatzes einer Opiattherapie und einer Zunahme tumorbedingter Schmerzen. Zusätzlich wird auch der Beginn einer Chemotherapie im Median um etwa zehn Monate hinausgezögert. Gleichzeitig bleibt die Lebensqualität wesentlich länger als unter der Vergleichstherapie auf einem hohen Niveau erhalten. Und: Diese Effekte werden nicht auf Kosten von schweren Nebenwirkungen erkaufte.

Ich möchte zum Abschluss noch ganz kurz auf vier Aspekte hinweisen, die wir gerne zur Diskussion stellen möchten:

Zeit bis zum Einsatz der Chemotherapie: Dieser Parameter ist vom IQWiG in der Nutzenbewertung leider nicht anerkannt worden, obwohl Abirateron hier deutliche Effekte zeigt. Aus unserer Sicht ist

dieser Parameter unbedingt als patientenrelevant zu betrachten, da er mit einem Fortschreiten der Erkrankung und einer zunehmenden Belastung für den Patienten einhergeht.

Lebensqualität: Auch dieser Parameter ist vom IQWiG in der Nutzenbewertung trotz klarer Effekte von Abirateron nicht anerkannt worden. Bei Verwendung eines validen krankheitsspezifischen Fragebogens, wie im vorliegenden Fall, wünschen wir uns, dass strittige methodisch-formale Teilaspekte nicht zu einer Negierung der vorliegenden Evidenz führen. Wir haben das bereits in unserer Stellungnahme umfassend kommentiert, möchten heute jedoch noch eine ergänzende Analyse nachreichen, um letzte Unsicherheiten diesbezüglich auszuräumen.

Wahrscheinlichkeit des Ausmaßes des Zusatznutzens: Die Aussagewahrscheinlichkeit der vorgelegten Ergebnisse könnte auf Basis der Studiengröße und Repräsentativität der Studienpopulation aus unserer Sicht durchaus mit einem Beleg bewertet werden. Hier sollte berücksichtigt werden, dass klinische Studien in der Onkologie einigen Besonderheiten unterliegen. Die dargestellten Ergebnisse sind über alle Analysen hinweg konsistent, und das Verzerrungspotenzial ist sehr gering. Die Herabstufung der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens auf einen Anhaltspunkt aufgrund von Unsicherheiten in der Aussage über unerwünschte Ereignisse ist aus unserer Sicht auf jeden Fall nicht gerechtfertigt. Wir haben im Rahmen der Stellungnahme zusätzliche Analysen eingereicht, die das noch einmal bestätigen.

Zu guter Letzt möchten wir explizit auf die Größe der Zielpopulation hinweisen, da die Diskrepanz hinsichtlich der Patientenzahlen zwischen unserer Berechnung und der des IQWiG auf einer nachweislich missverständlichen Angabe in einer der im Dossier verwendeten Referenzen beruht und daher von zu hohen Prävalenzzahlen in dieser Indikation ausgegangen wurde.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Gesamtschau auf Endpunktebene, insbesondere das sehr stimmige und konsistente Gesamtbild der Evidenz, einen beträchtlichen Zusatznutzen rechtfertigt. Als Aussagewahrscheinlichkeit lässt sich aufgrund der Robustheit der zugrundeliegenden klinischen Studiendaten aus unserer Sicht durchaus ein Beleg rechtfertigen, mindestens aber ein Hinweis. – Vielen Dank. Wir freuen uns auf die Diskussion mit Ihnen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Rudolph. – Gibt es Fragen? – Frau Wieseler vielleicht zu den vier Punkten, die angesprochen worden sind?

Frau Dr. Wieseler: Beim ersten Punkt „Zeit bis zum Einsatz der Chemotherapie“ ist aus dem Dossier für uns nicht hervorgegangen, nach welchen Kriterien mit der Chemotherapie begonnen wurde. Es war für uns im Dossier nicht ersichtlich, ob es sich um einen – ich sage mal – klinisch greifbaren Zeitpunkt handelt oder ob er zum Beispiel ausschließlich auf eine radiographische Progression zurückzuführen ist. Dazu haben Sie in Ihrer Stellungnahme weitere Angaben gemacht. Das wäre jetzt zu prüfen. Aber das war für uns zu dem Zeitpunkt nicht ersichtlich. Deshalb diese Entscheidung.

Zum Punkt „Lebensqualität“ zunächst folgende Anmerkung: Sie haben Ihre Ausführungen zur Lebensqualität damit begonnen – das gilt auch für den Punkt „Einsatz der Chemotherapie“ –, das IQWiG habe das nicht anerkannt, obwohl es da große Effekte gebe. Bei der Entscheidung, ob ein Endpunkt relevant ist oder nicht, kommt es erst einmal nicht auf das Ergebnis an; vielmehr prüfen wir zunächst, ob dieser Endpunkt geeignet ist, um nach den Kriterien des SGB V einen patientenrelevanten Nutzen abzubilden. Das ist erst einmal unabhängig vom Ergebnis. Aus unserer Sicht wird beim Punkt „Lebensqualität“ aus der Literatur nicht klar, ob das Response-Kriterium, das Sie verwenden, einen für den Patienten spürbaren Effekt abbildet. Das haben wir in unserer Dossierbewertung ausgeführt.

Zum Punkt „Wahrscheinlichkeit“ stellt sich die Frage: Ergibt sich aus der Schwierigkeit, in der Onkologie zum Beispiel zwei Studien anstatt nur eine durchzuführen, automatisch ein Anspruch auf eine höhere Wahrscheinlichkeit? – Diese Diskussion haben wir hier schon öfter geführt. Ich denke, die Wahrscheinlichkeit soll die Sicherheit abbilden, mit der wir das Ergebnis einschätzen können. Die Sicherheit bei nur einer Studie ist eingeschränkt; das ist in der Onkologie nicht anders als in anderen Indikationen. Ich sehe also zunächst keinen Grund, warum wir in dieser Indikation zu einer abweichenden Einschätzung der Ergebnissicherheit kommen sollten. Ob man in der Onkologie eine geringere Ergebnissicherheit akzeptieren muss, das ist eine andere Frage. Aber zunächst: Wenn wir nur eine Studie haben und somit keine Bestätigung eines Ergebnisses, dann liegt hinsichtlich der Evidenz eine Einschränkung vor.

Zu „Größe der Zielpopulation“: Sollte es missverständliche Angaben in der Literatur geben, dann wird man das natürlich noch einmal prüfen können.

Herr Hecken (Vorsitzender): Noch eine ergänzende Frage. Frau Rudolph, Sie hatten eben gesagt, dass Sie zur Lebensqualität einen validen krankheitsspezifischen Fragebogen eingesetzt hätten und dass Sie heute noch eine ergänzende Analyse nachreichen würden. Wie machen Sie das: Tragen Sie gleich mündlich vor, oder haben Sie dazu irgendetwas? Was geschieht jetzt? Das ist ja der Punkt, den Frau Wieseler gerade adressiert hat.

Herr Dr. Fleischmann (Janssen-Cilag): Ich will das ganz kurz beschreiben. Es handelt sich eigentlich nur um ein Blatt, das wir dabei haben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wenn es aussagekräftig ist, kann auch ein Blatt reichen.

(Heiterkeit)

Herr Dr. Fleischmann (Janssen-Cilag): Wir meinen das. – Wie gesagt: Es ist eine ergänzende Analyse. Wir hatten in unserer Stellungnahme schon ausführlich darauf hingewiesen, warum das Response-Kriterium aus unserer Sicht patientenrelevant ist. Wir hatten ja angenommen, dass 10 Punkte Unterschied, 10 Punkte Response auf der FACT-P-Skala eine wesentliche Verschlechterung darstellen, die für den Patienten spürbar ist. Insofern sehen wir auch die Analyse in der Stellungnahme als aussagekräftig an. Das IQWiG hat in seinen Ausführungen darauf hingewiesen, dass es auch sinnvoll wäre, ein Repeated Measures Mixed-Effects Model für die gesamte Studiendauer zu machen. Das haben wir in der Zeit seit Abgabe der Stellungnahme bis heute gemacht und würden das gerne als ergänzende Information nachreichen. Wir stellen Ihnen das gerne so zur Verfügung, können das aber auch noch per E-Mail einreichen, damit Sie das auch als Datei haben.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wer beantwortet jetzt die Fragen, die Frau Wieseler gestellt hat? Es geht insbesondere um die Zeit bis zum Einsetzen der Chemotherapie: Wie ist das bestimmt worden? Von welchen Kriterien sind Sie ausgegangen?

Frau Dr. Brookman-May (Janssen-Cilag): Ich will mich zumindest zum ersten Punkt „Zeit bis zur Chemotherapie“ äußern, und zwar zu den Kriterien für die Indikation einer Chemotherapie. Dazu muss man sagen, dass solche in der Studie nicht vorgegeben waren, weil die Indikation Chemotherapie teilweise erst wesentlich später im Verlauf gestellt wurde, als der Therapieabbruch schon erfolgt ist. Das heißt, die Abbruchkriterien für eine Therapie mit Abirateronacetat oder mit Placebo und Prednison waren nicht die gleichen Kriterien wie für die Indikation Chemotherapie. Das zeigt sich ja auch schon daran, dass es hinsichtlich der Zeit bis zur Progression und hinsichtlich der Zeit bis zur Chemotherapie deutliche Unterschiede gibt.

Letztendlich müssen wir aber davon ausgehen, dass die Indikationskriterien für eine Chemotherapie relativ klar sind. Diese sind auch von den Leitlinien vorgegeben: Sowohl in der S3-Leitlinie als auch in der EAU-Leitlinie ist klar vorgegeben, und zwar mit dem höchsten Evidenzlevel, das wir haben, dass die Chemotherapie dann indiziert ist, wenn die Patienten symptomatisch sind. Deswegen ist unserer Meinung nach auch der Kritikpunkt nicht gültig, dass die Indikation in der Regel aufgrund von Kriterien oder aufgrund von Biomarkern gestellt wird, die der Patient nicht merkt. In den meisten Fällen erfolgt die Indikation für eine Chemotherapie dann, wenn der Patient symptomatisch ist, in seltenen Fällen, wenn der Patient eine hohe Progressionsneigung hat, die sich in der Bildgebung zeigt, und auch nur dann, wenn daraus relativ schnelle Konsequenzen drohen. Aber prinzipiell ist davon auszugehen, dass die Chemotherapie dann indiziert und auch durchgeführt wird, wenn eine Symptomatik bei den Patienten vorliegt. Das können wir für die Studie so zumindest erwarten, egal, ob die Indikation vom Prüfartz oder im weiteren Verlauf der Studie bzw. nach Therapieabbruch gestellt wurde.

Herr Hecken (Vorsitzender): Gibt es Nachfragen? – Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Ich habe dazu eine Nachfrage. Ich verstehe das so, dass es im Protokoll keine Vorgaben für die Chemotherapie gab und dass Sie auch keine Analyse haben, die die Patienten zum Zeitpunkt des Beginns der Chemotherapie beschreibt. Sie beziehen sich hier auf die Leitlinien. Das ist jetzt meine Interpretation Ihrer Aussage.

Frau Dr. Brookman-May (Janssen-Cilag): Das sehen Sie richtig. Es ist so, dass die Indikation für eine Chemotherapie dadurch, dass wir in diesem sehr frühen Stadium des mCRPC sind, erst im weiteren Therapieverlauf erfolgt, zumindest in den meisten Fällen. Deshalb waren auch keine Vorgaben im Studienprotokoll vorhanden. Es wurde zwar im Follow-up erfasst, aber das gilt nicht für die Gründe für die Indikation der Chemotherapie. Wir können natürlich sagen, dass bei einem Teil der Patienten eine klinische Progression unter Abirateronacetat stattgefunden hat und dass das bei dem Teil der Patienten dann auch die Indikation für eine Chemotherapie gewesen sein kann, aber für den Großteil der Patienten, die erst im weiteren Verlauf die Chemotherapie erhalten haben, haben wir diese Kriterien nicht erfasst. Wir gehen davon aus, dass es in der klinischen Realität so ist – ich denke, da werden mir die meisten zustimmen –, dass eine Indikation für Chemotherapie in der Regel bei einem symptomatischen Patienten vorliegt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Wie sehen das die Kliniker? – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Gerade wurde – ich zitiere – von Evidenz der höchsten Stufe gesprochen. Das bezieht sich auf zwei Studien, die beide 2004 publiziert worden sind. Da waren die Eingangskriterien so, wie Sie das gerade zitiert haben: Patienten, die symptomatisch waren, konnten mit Chemotherapie behandelt werden. Das waren die Studien, in denen Docetaxel gegen Mitoxantron getestet wurde, die dann zur Zulassung von Docetaxel geführt haben.

Kritisch muss man sagen, dass es einen weichen Punkt in diesen Studien gab, nämlich dass auch Patienten, die massiv progredient waren – das ist ein bisschen vage definiert mit PSA-Progress, ich glaube in drei aufeinanderfolgenden Messungen –, als Kriterium genommen wurden. Dadurch ist das ein bisschen weich. Im Nachhinein ist es jetzt schwierig. Ich glaube, man hätte es in der Dokumentation erfassen können. Wenn es nicht erfasst worden ist, kann man es nachträglich nicht gut einführen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Ludwig, bitte.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Ich sehe das auch ein bisschen kritischer, als Sie das dargestellt haben, da ich, so wie Herr Wörmann, diese Patienten permanent behandelt habe und auch gesehen habe, wie Kollegen sich in dieser Situation entscheiden. In der Leitlinie, die Sie zitiert haben, steht auch: bei asymptomatischen Patienten, wenn viszerale Metastasen auftreten, wenn ein relativ rascher Progress eintritt. So wird es auch im klinischen Alltag gehandhabt. Wir wissen alle, dass diese Leitlinien für uns hilfreich sind, aber dass das ärztliche Verhalten nicht immer davon bestimmt wird. Von daher glaube ich, dass der Zeitpunkt bis zum Beginn der Chemotherapie unter den Kautelen, wie Sie das jetzt ausgewertet haben, wirklich kein sehr günstiger Zeitpunkt war.

Frau Dr. Brookman-May (Janssen-Cilag): Ich möchte da noch ganz kurz ergänzen. Es stimmt natürlich, dass in den Leitlinien steht, dass in gewisser Weise auch bei den asymptomatischen Patienten eine Chemotherapie möglich ist, allerdings mit dem niedrigsten Grad der Empfehlung, den es überhaupt gibt, da es dazu keine wirklich klare evidente Lage gibt. Das basiert auf den zwei Studien, die Sie angesprochen haben, der SWOG-Studie und der TAX 327, obwohl da natürlich auch asymptomatische Patienten eingeschlossen waren. Es wird in den Leitlinien im Moment die klare Empfehlung gegeben, dass das Kriterium ist, dass der Patient symptomatisch ist. Aus der klinischen Routine, wie ich sie als Urologin wahrgenommen habe und wie ich das über zehn Jahre hinweg auch angewandt habe, wurde in den überwiegenden Fällen der Patient mit Chemotherapie behandelt, wenn er symptomatisch ist. Es mag natürlich auch bei viszeraler Metastasierung, die der Patient vielleicht per se nicht merkt, auch mal der Fall sein; aber das sind die wenigsten Patienten. Dazu haben wir übrigens auch schon bei der Anhörung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie Zahlen vorgelegt. Da hatten wir schon damals geschaut, wie viele Patienten wirklich in einem asymptomatischen Stadium behandelt werden. Die Zahl lag im Bereich von 10 Prozent. Das heißt, überwiegend werden die Patienten wirklich ganz klar im symptomatischen Stadium behandelt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Innerlich strahle ich gerade, weil ich im S3-Prozess genau das formuliert hatte. Ich war damals zuständig für diese Formulierung. Es ist schön, wenn man hier so zitiert wird.

Worum es inhaltlich geht, ist: Wir ringen darum, wie wir hier Morbidität erfassen können. Das haben wir schon öfter getan. Man muss kritisch sagen: Im praktisch-klinischen Alltag orientiert man sich oft an PSA. Ich bin sehr dankbar, dass das in der Studie nicht am Laborwert durchgeführt wurde, sondern dass man wirklich versucht hat, sich dem klinischen Bild zu nähern. Ich glaube – wir haben es gerade leise unter uns diskutiert –, Bauchschmerzen haben wir immer dabei. Auch „Opiatbedarf“ ist ein bisschen ein weicher Parameter, aber es ist zumindest einer, der ganz klar ein patientenbezogener Endpunkt ist. Insofern kommt das dem ziemlich nahe. Ich glaube, das ist eine Abwägung, ob man „Beginn einer Chemotherapie“ gewählt hätte. Ich fühle mich wohler, dass das nicht als finaler Endpunkt genommen wurde, auch für die Bewertung nicht, weil auch ein weicher Punkt drin ist: Wenn ich jemandem keine Chemotherapie gebe, dann gibt es auch andere Kriterien, warum ich das nicht tue; insofern ist das nicht immer nur positiv zu formulieren. Im Moment diesen Punkt „Opiatbedarf“ zu nehmen, damit kann ich ganz gut umgehen, selbst wenn man dabei ein bisschen Bauchschmerzen hat.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Wörmann. – Frau Wieseler, waren Ihre Fragen damit beantwortet?

Frau Dr. Wieseler: Ja.

Herr Dr. Fleischmann (Janssen-Cilag): Wir würden gerne zur Lebensqualität kommen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja, gerne. Bitte schön.

Frau Erhardt (Janssen-Cilag): Ich möchte noch einmal auf die Response-Kriterien eingehen, die beim FACT-P verwendet worden sind. In der IQWiG-Stellungnahme wird darauf Bezug genommen, dass vor allem Laborparameter eine Rolle gespielt haben, um eine Minimal Important Difference zu definieren. In der Studie von Cella, 2009, sieht man ganz klar, dass Hämoglobin und andere Laborparameter wirklich eine Rolle gespielt haben; zusätzlich kommt aber noch hinzu, dass die Überlebenszeit und die Schmerzprogression eine Rolle gespielt haben, um diese Minimal important Difference zu definieren. Aus unserer Sicht sind diese 10 Punkte, die gewählt worden sind, in der Tat als sehr patientenrelevant anzusehen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Erhardt. – Ich schaue in die Runde. Gibt es Fragen vonseiten der Bänke? – Den Punkt „Chemotherapie“ hatten wir abgehandelt. Zum Punkt „Lebensqualität“ haben wir gerade diese Tabelle gesehen, die hoffentlich so aussagekräftig ist, dass sie viele Worte erübrigt. Zum Punkt „Wahrscheinlichkeit“ – Frau Wieseler hatte eben schon das Thema Beleg angesprochen –: Es stellt sich die Frage, ob man im Bereich der Onkologie wegen der relativ kleinen Gruppen immer sagen kann, eine Studie, wenn sie auch robust und mit geringen Verzerrungspotenzialen ausgestattet ist, reiche aus, um generell einen Beleg zu begründen. Das ist eine Frage, die wir diskutieren müssen.

Am Anfang war aber noch als vierter Punkt „Größe der Zielpopulation“ aufgeworfen worden. Von Ihnen ist vorgetragen worden, dass es dort offensichtlich einen technischen Fehler gegeben habe, dass das IQWiG sich auf irgendeine Publikation bezogen habe, in der ein Schreibfehler vorkommt. Es ist mir im Vorfeld auch schon zugetragen worden, dass hier offensichtlich eine Unrichtigkeit besteht. Vielleicht können Sie das noch einmal präzisieren.

Herr Dr. Fleischmann (Janssen-Cilag): Die Zielpopulation bezieht sich ja auf metastasiertes kastrationsresistentes Prostatakarzinom. Es ist natürlich schwierig, hierfür exakte Zahlen zu finden. Wir mussten uns dem nähern und haben sozusagen alle Prostatakarzinompatienten genommen und geguckt, wie viel Prozent davon metastasiert, wie viele kastrationsresistent und wie viele dann im Stadium „asymptomatisch“ bzw. „mild symptomatisch“ sind – und dann noch den GKV-Anteil daran.

Das IQWiG hat dem im Prinzip zugestimmt, hat das als plausible Vorgehensweise angesehen, hat dann aber, sozusagen als Gegenprobe, die Schritte umgedreht und erst die kastrationsresistenten Patienten und dann die metastasierten Patienten herausgerechnet. Bei der Definition bzw. bei der Ableitung der Prävalenz der kastrationsresistenten Patienten hat sich das IQWiG auf eine Quelle bezogen, die wir selber im Dossier angegeben haben, allerdings eher aus Vollständigkeitsgründen, aber nicht weiter verwendet haben, weil wir eben den anderen Ansatz genutzt haben. In dieser Quelle ist die sogenannte Prävalenz der Patienten, die kastrationsresistent sind, mit 10 bis 20 Prozent angegeben. Das steht so in der Quelle: Prävalenz 10 bis 20 Prozent. – Wir hatten es auch so übernommen. Wenn man allerdings noch einmal in die Quelle schaut, dann sieht man, dass es eigentlich keine wirkliche Prävalenz ist in dem Sinne, dass man geschaut hätte, wie viele gerade in diesem Jahr prävalent mit Kastrationsresistenz sind, sondern die Autoren schreiben da selber: Es handelt sich um die Patienten, die in dem Pool der Prostatakarzinompatienten innerhalb von fünf Jahren kastrationsresistent werden. Das heißt, eigentlich ist es eine Fünfjahresinzidenz, und man darf diese 10 bis 20 Prozent nicht auf ein Jahr hochrechnen. Wenn man diese Fünfjahresinzidenz auch als Fünfjahresinzidenz betrachtet und dann auf ein Jahr herunterrechnet, ist man bei 2 bis 4 Prozent und damit bei fast identi-

schen Zahlen, wie wir sie geliefert haben, das heißt bei einer Größenordnung von circa 15.000 Patienten und nicht bei 28.000 bis 78.000 Patienten, wie das IQWiG ausgeführt hat. Aus unserer Sicht ist es einfach ein Fehler der Autoren dieser Quelle. Sie sprechen von Prävalenz, obwohl es eigentlich keine Prävalenz ist, sondern etwas anderes.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ich weiß gar nicht, von wem ich das gehört habe; aber das wurde schon von irgendeiner Seite an uns herangetragen. Wir haben uns das auch schon einmal angeschaut. Es ist nach meinem Eindruck in der Tat so, dass hier eine falsche Terminologie in der Publikation verwendet worden ist. Wir werden das prüfen; das kann man dann entsprechend feststellen. – Frau Müller, Sie hatten sich gemeldet.

Frau Dr. Müller: Ich muss ein Stück zurückgehen; denn ich habe noch eine Frage zum Schaden, zu den Unsicherheiten, die das IQWiG gesehen hat, weil ich das wichtig finde. Ein Punkt, der benannt wurde, zumindest von Ihnen, ist ja, dass es nicht adjustiert war für die entsprechende Therapiedauer. Das war zumindest das, was Sie in der Stellungnahme als vordringlichen Punkt adressiert hatten. Wir haben hier ja ein längeres Überleben unter Abirateron. In welche Richtung könnte dieser Effekt verzerrt werden? Das ist die eine Frage. Die andere Frage ist: Haben Sie da auch noch etwas nachgereicht? Wir haben keine Auswertungen dazu gefunden. Gibt es noch andere Punkte, die Sie da jetzt noch adressieren möchten?

Frau Erhardt (Janssen-Cilag): Danke für die Nachfrage. – In der Tat hatten wir hier nicht adjustiert. Die Behandlungsdauer bei Abirateronacetat beträgt im Schnitt 14 Monate im Gegensatz zur Vergleichstherapie, wo es acht Monate sind. Das heißt, die Patienten sind deutlich länger mit Abirateronacetat behandelt worden. Bei einer längeren Behandlung geht man normalerweise davon aus, dass mehr Events, mehr Ereignisse, stattfinden können. In der Tat hat sich herausgestellt, dass sowohl im Vergleichsarm als auch im Abirateronacetat-Arm gleich viele oder beinahe gleich viele Ereignisse stattgefunden haben. Man hätte durch die längere Behandlungsdauer eigentlich erwartet, dass Abirateronacetat mehr Ereignisse zeigt. Dadurch, dass das nicht gezeigt worden ist, ist unserer Meinung nach das Ergebnis eher eine konservative Schätzung für Abirateronacetat. Wir haben es nicht für notwendig gehalten, eine Adjustierung vorzunehmen, weil dies die konservativste Möglichkeit ist, die wir darstellen konnten. Wir sind aber trotzdem auf den Vorschlag des IQWiG eingegangen, die Zeit-bis-zum-Event-Analyse nachträglich einzureichen. Das haben wir auch in der Stellungnahme gemacht.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Dr. Müller.

Frau Dr. Müller: Genauso habe ich es eingeschätzt. Sie würden also sagen, dass Sie die Schadenereignisse von Abirateron eher überschätzt als unterschätzt haben. Das war der Grund, weshalb Sie das nachgereicht haben.

Frau Erhardt (Janssen-Cilag): Richtig.

Frau Dr. Müller: Okay, das war meine Frage. Und die Daten sind jetzt entsprechend nachgereicht?

Frau Erhardt (Janssen-Cilag): Genau.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Grell.

Frau Dr. Grell: Ich habe noch eine Frage zu dem Endpunkt „Bedarf an Opiaten“. Zum einen hat mich verwundert, dass als Bedarfsmedikation auch Bisphosphonate zugelassen waren. Da stellt sich die Frage: Inwieweit hat das Einfluss? Zum anderen stellt sich ja auch immer die Frage, was in dem jeweiligen Land zur Verfügung steht. Stehen nur Opiate als Schmerztherapie zur Verfügung, geht man natürlich auch im leichten Stadium da hinein. War eine Schmerztherapie vorgegeben, standardisiert, oder war das frei? Gibt es Unterschiede zwischen Mittel-, Westeuropa und anderen Ländern in diesem Punkt?

Frau Dr. Brookman-May (Janssen-Cilag): Zur berechtigten Frage, inwiefern auch der Bisphosphonatgebrauch Einfluss hatte, zum Beispiel auf die Zeit bis zur Opiattherapie: Es ist so, dass tatsächlich ein Einfluss vorhanden ist. Bisphosphonate zögern die Zeit bis zur Opiattherapie hinaus, was ja auch nicht verwunderlich ist; denn der Bisphosphonatgebrauch hat ja den Sinn, Skeletal Related Events und die Symptomatik des Patienten zu verhindern. Von daher ist es nicht verwunderlich, dass auch die Zeit bis zur Opiattherapie hinausgezögert wird. Wir haben das aber trotzdem noch einmal multivariat adjustiert und geschaut, ob es Einfluss hat auf die Wirksamkeit von Abirateron im Hinblick auf diesen Endpunkt. Das konnten wir nicht belegen. Das heißt, der Einfluss von Abirateron bleibt weiterhin signifikant für den Zeitpunkt „Zeit bis zur Opiattherapie“ und auch für alle anderen Endpunkte, selbst wenn wir multivariat den Bisphosphonatgebrauch mit einschließen.

Frau Dr. Grell: Kurze Zwischenfrage: Wo haben Sie das dargelegt? – Einfach, damit ich es schneller finde.

Frau Dr. Brookman-May (Janssen-Cilag): Ich muss jetzt einmal kurz nachsehen, ob wir es in der Stellungnahme haben. – In der Stellungnahme haben wir es nicht. Wir können es aber nachliefern. Ich dachte, im Dossier wäre es im Wortlaut drin, allerdings nicht tabellarisch; ich bin mir jetzt aber nicht hundertprozentig sicher. Wir können die Analyse natürlich nachliefern.

Zu dem zweiten Punkt, ob es irgendwelche Unterschiede in den einzelnen Ländern oder Zentren gab. Wir haben das untersucht, da die Studie multizentrisch war und auch in verschiedenen Ländern stattgefunden hat, in 151 Zentren in 12 Ländern auf verschiedenen Kontinenten. Da gab es keinen Einfluss, weder in Adjustierung auf den Arzt oder auf das Prüfzentrum noch auf einzelne Länder oder Kontinente.

Frau Erhardt (Janssen-Cilag): Ich würde noch ganz kurz etwas zur Verteilung der Bisphosphonatgabe in den Studienarmen sagen. In dieser Studie war es ja so: Wenn die Patienten zu Studienbeginn bereits auf Bisphosphonate eingestellt waren, durfte die Therapie weitergeführt werden. Unter der Therapie durfte keine neue Bisphosphonatgabe stattfinden. Zu Beginn der Studie hatten etwa 36 Prozent der Patienten bereits Bisphosphonate. Das ist auf beide Arme gleich verteilt; das heißt, es gibt keinen Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Es sollte also in dieser Hinsicht keine Verzerrung in Richtung des einen oder des anderen Arms stattgefunden haben. Auch die Gabe von Bisphosphonaten über den ganzen Studienzeitraum hinweg ist sehr konstant. Das nimmt natürlich gegen Ende der Studie ab. Aber das liegt einfach daran, dass auch Patienten im Laufe der Studie verstorben sind. Das ist aber konstant in beiden Behandlungsarmen so.

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

Frau Dr. Grell: Völlig. – Wo finde ich das im Dossier?

Frau Erhardt (Janssen-Cilag): Das ist sowohl im Dossier als auch in den klinischen Studienreports enthalten.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Grell muss suchen. Man sagt nicht, wo es steht.

Frau Erhardt (Janssen-Cilag): Unter „Opiattherapie“ steht, dass wir getestet haben, und da wird dann auf den Studienreport verwiesen. Also, dort ist es aufgeführt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Ich möchte noch einmal auf die unerwünschten Ereignisse zurückkommen. Ich weiß nicht, ob ich Sie da gerade missverstanden habe: Ist es richtig, dass es wegen der längeren Beobachtungszeit unter Abirateron zu einer Verzerrung zuungunsten von Abirateron kommt? Jetzt meine ich Sie so verstanden zu haben, dass man trotzdem keinen Unterschied sieht zwischen den Gruppen. Das kann ich so nicht sehen. Ich sehe im Dossier in dieser zugegebenermaßen verzerrten Situation einen statistisch signifikanten Effekt zuungunsten von Abirateron für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse. Das war ja auch das Problem, das wir hatten. Für uns war unklar, ob dieser Unterschied allein durch die unterschiedliche Beobachtungsdauer zustande kommt oder ob er bestehen bleibt, wenn man eine Adjustierung vornimmt. Deshalb konnte ich Ihre Aussage gerade nicht nachvollziehen. Wir sehen da einen statistisch signifikanten Nachteil für Abirateron.

Sie haben in der Stellungnahme die Time-to-Event-Analyse vorgelegt. Da bleiben zwei statistisch signifikante Effekte bestehen, zum einen für die Ödeme und zum anderen für die Herzinsuffizienz. Auch nach Korrektur der unterschiedlichen Beobachtungszeit haben wir nach wie vor diese Effekte.

Frau Erhardt (Janssen-Cilag): Für die Gesamtrate der Nebenwirkungen ist ein Vorteil von Abirateron statistisch nachgewiesen.

Frau Dr. Wieseler: Ja, richtig.

Frau Erhardt (Janssen-Cilag): In der Gesamtrate gibt es also weniger Nebenwirkungen in den Analysen, die wir nachgereicht haben.

Frau Dr. Wieseler: Ja, und mehr bei der Herzinsuffizienz und den Ödemen.

Frau Erhardt (Janssen-Cilag): Richtig.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ist das jetzt okay, Frau Wieseler?

Frau Dr. Wieseler: Ja, ich wollte nur die Diskrepanz in dieser Aussage klären.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ist klar. – Frau Nahnauer.

Frau Dr. Nahnauer: Ich habe eine Frage zur Knochendichte, die im Risikomanagementplan von den potenziellen Risiken in die Sicherheitshinweise gewandert ist. Welche Gründe gab es dafür? Sahen Sie so viele Signale?

Herr Hecken (Vorsitzender): Wer antwortet?

Frau Dr. Brookman-May (Janssen-Cilag): Es ist so, dass wir in Bezug auf die Frakturen, wenn wir uns das jetzt in der 302-Indikation anschauen, keine erhöhte Rate gefunden haben. Da gab es über-

haupt keinen signifikanten Unterschied zwischen Abirateronacetat und Placebo und Prednison. Natürlich ist eine geringere Knochendichte in gewisser Weise zu erwarten bei Patienten, die unter Androgendeprivation und unter der Therapie mit Abirateronacetat stehen. Deswegen wird in der Fachinformation darauf hingewiesen, dass theoretisch die Möglichkeit besteht, dass durch die verringerte Knochendichte vermehrt Frakturen auftreten. Das war aber in der 302-Indikation nicht der Fall.

Zu den Skeletal Related Events: Die Patienten sind noch in einer eher frühen Indikation. Da hatten wir keine Fälle. Die Skeletal Related Events waren also nicht häufiger im Abirateronacetat-Arm, unabhängig von der Adjustierung auf die Therapiedauer. Selbst wenn man die Gesamtrate nicht auf die Therapiedauer adjustiert, was ja einen negativen Ausschlag für Abirateron geben könnte, ist es so, dass da kein Unterschied zu finden ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Beantwortet das Ihre Frage, Frau Nahnauer? Sie hatten ja eigentlich etwas anderes gefragt.

Frau Dr. Nahnauer: Nicht wirklich. – Wenn Sie ausführen, dass Sie keine erhöhte Frakturrate sehen, verwundert der Switch im Risiko-Management-Plan.

Frau Dr. Brookman-May (Janssen-Cilag): Ich kann es Ihnen jetzt auch nicht sagen. In der Fachinfo wird darauf als potenzielles Risiko aufgrund einer zu erwartenden verminderten Knochendichte hingewiesen. Aber wir haben diese Daten aus den Studien nicht. Insofern kann ich diese Frage ehrlich gesagt nicht ganz adäquat beantworten. Aber, wie gesagt, aufgrund der Ergebnisse aus der 302 können wir definitiv sagen, dass keine höhere Frakturrate aufgetreten ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Bartmann, bitte.

Herr Dr. Bartmann: Ich möchte bezüglich der M0-Patienten nachfragen. Es war ja ein relativ hoher Anteil von Patienten mit Lymphknotenmetastasen eingeschlossen. Meine Frage geht eher in Richtung Kliniker: Entspricht das in etwa dem Anteil, der auch so außerhalb der Studie zu erwarten wäre, oder haben Sie auch in der Studie selber Unterschiede festgestellt?

Frau Erhardt (Janssen-Cilag): Ich weiß nicht, ob ich Ihre Frage ganz verstanden habe. Die Patienten in der Studie sind alle metastasiert, das heißt, es sind keine M0-Patienten dabei. 80 Prozent haben Knochenmetastasen, und insgesamt 50 Prozent der Patienten haben auch metastasierte Lymphknoten. M0-Patienten kommen für Abirateronacetat nicht infrage.

Herr Dr. Bartmann: Ich hatte die Daten so verstanden, dass es alles metastasierte Patienten sind, dass sie aber lokoregionär metastasiert sind, also keine Fernmetastasen haben. Ist das nicht der Fall, waren die alle M1? – Dann habe ich die Zahlen falsch interpretiert.

Frau Dr. Brookman-May (Janssen-Cilag): Hierzu kann ich vielleicht noch ganz kurz ergänzen. In den Daten sind natürlich Lymphknotenmetastasen aufgeführt. Das sind aber Patienten im Stadium M1a oder, ergänzend Lymphknotenmetastasen, auch im Stadium M1b. Aber es sind keine N1-Patienten, also nodal positive Patienten ohne M1-Status vorhanden. Also, es sind definitiv 100 Prozent der Patienten im Stadium M1.

Herr Dr. Bartmann: Vielen Dank für die Klarstellung.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ich schaue noch einmal in die Runde. Gibt es Fragen? – Frau Urban.

Frau Dr. Urban: Ich möchte gerne wissen, ob an Ihrer Studie auch deutsche Zentren beteiligt waren und wann mit der finalen Auswertung des Gesamtüberlebens zu rechnen ist.

Frau Dr. Brookman-May (Janssen-Cilag): Es waren zehn deutsche Zentren beteiligt. Mit der finalen Auswertung rechnen wir im Laufe des kommenden Jahres, im ersten oder zweiten Quartal 2014, also mit nachfolgenden Auswertungen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Gibt es weitere Fragen? – Frau Rudolph, bitte.

Frau Dr. Rudolph (Janssen-Cilag): Ich habe einen ganz kurze Anmerkung. Ich möchte Frau Nahnauer anbieten, dass wir die Information nachreichen, wenn das in Ordnung ist.

(Frau Dr. Nahnauer: Gut!)

Herr Hecken (Vorsitzender): Gibt es Fragen? – Frau Grell, bitte.

Frau Dr. Grell: An Herrn Professor Wörmann oder Herrn Professor Ludwig die Frage: Wie repräsentativ ist diese Studie in Ihren Augen?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, dass diese Studie sehr repräsentativ ist, weil wir in den letzten Jahren, seit Zytiga[®]/Abirateron zugelassen ist, schon gesehen haben, dass die Kollegen, gerade auch im ambulanten Bereich, Gründe gefunden haben, dass sie bei Patienten, die für Docetaxel nicht geeignet waren, Abirateron vorher einsetzen konnten. Wir haben schon vorher gesehen – das war auch in der letzten Nutzenbewertung, dass es nach einer Chemotherapie eingesetzt werden sollte, aber bei Kontraindikation auch früher –, dass eine ganze Reihe von Patienten schon früher Abirateron bekommen haben, was als Kontraindikation gewertet worden ist; dazu müssten die Kassen eigentlich auch Daten haben. Es ist eine Abstimmung mit den Füßen gewesen, weil es so viel besser verträglich ist als Chemotherapie. Insofern ist das, was hier herausgekommen ist, ganz logisch.

Ich muss trotzdem leise sagen: Ich bin nicht völlig glücklich mit der Qualität der Studie, was das Follow-up angeht. Ich halte die Cross-over-Daten leider für unplausibel. Dass nur 5 oder 10 Prozent der Patienten bei Progress, wo Cross-over erlaubt war, Cross-over bekommen haben, finde ich schwierig. Ich finde es wichtig, dass nach einer längeren Nachbeobachtung dazu Stellung genommen wird.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Erhardt dazu, dann Herr Professor Ludwig.

Frau Erhardt (Janssen-Cilag): Den niedrigen Wert beim Cross-over kann ich vielleicht damit erklären, dass nach der zweiten Interimsanalyse entschieden wurde, dass die Studie entblindet wurde. Das erste Cross-over fand am 7. Mai statt. Die Studie wurde für die dritte Interimsanalyse am 20. Mai geschlossen. Das heißt, innerhalb dieser ganz kurzen Zeit konnten nur wenige Patienten auf den Cross-over wechseln. Dabei muss man auch in Betracht ziehen, dass sehr viele Patienten schon vorher in der Folgetherapie waren, die dann für das Follow-up gar nicht mehr infrage gekommen sind.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Ludwig.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Zur Frage der Repräsentativität muss man sagen: Die Studie ist so repräsentativ, wie Zulassungsstudien halt sein können. Das mediane Alter liegt deutlich unter dem medianen Alter der Patienten mit Prostatakarzinom von 70 Jahren. Aber das gilt natürlich auch für die anderen Wirkstoffe, die in letzter Zeit zugelassen wurden.

Natürlich sind – da kann ich vielleicht gleich zu unserer Einschätzung übergreifen – die finalen Daten extrem wichtig. Ich konnte den Ausführungen zu den Nebenwirkungen nicht so ganz folgen. Wenn Sie einen Wirkstoff einsetzen, der eindeutig eine mineralokortikoide Wirkung hat, dann werden Sie natürlich mehr unerwünschte Wirkungen haben. Diese sind gut dokumentiert, und jeder, der mit dem Wirkstoff Erfahrung hat, weiß, dass sie auftreten. Von daher interessiert mich, ehrlich gesagt, diese mehr oder weniger doch sehr positive Einschätzung der Nebenwirkungen nicht so sehr. Natürlich ist das Risiko, unerwünschte Wirkungen zu erleiden, höher als unter einer Prednisolon-Therapie und einer Fortsetzung der Androgendeprivation. Auch da, glaube ich, müssen wir vernünftige Daten abwarten.

Wir haben in unserer Stellungnahme klar geäußert, was wir von dem Endpunkt „Beginn der Opiattherapie“ halten. Das Verzerrungspotenzial ist in einer doppelblinden Studien natürlich gering. Aber das ist ein Endpunkt, der weder bei den Patient-reported Outcomes noch bei den Empfehlungen der EMA zu Endpunkten auftaucht – mit gutem Grund. Seien Sie mir nicht böse, Frau Brookman-May, aber als jemand, der sich 20 Jahre lang sehr intensiv mit der Tumorschmerztherapie beschäftigt hat, kann ich mir nur schwer vorstellen, dass es Ihnen gelingt, in einer derartigen Studie die Entscheidung, wann ein einzelner Doktor mit dem Einsatz von Opiaten beginnt, so zu standardisieren, dass dieser Endpunkt eine verlässliche Aussage liefert. Das heißt nicht, dass ich bezweifle, dass Sie unter diesem Wirkstoff möglicherweise diesen Effekt gesehen haben, aber es ist insgesamt kein guter Endpunkt, auch für die Vergleichsgruppe nicht. Den Nutzenbeleg hinsichtlich des Patientennutzens auf diesem Endpunkt zu basieren, halte ich für sehr problematisch. Ihnen werden all die Studien bekannt sein, die versucht haben, zu reproduzieren, wie die WHO-Empfehlungen zur Tumorschmerztherapie umgesetzt werden. Dass Sie das dann in einer multinationalen Therapie so umsetzen können, dass Sie diesen Parameter wirklich aussagekräftig auswerten, bezweifle ich.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Ludwig. – An dieser Stelle eine kurze Nachfrage. Sie von der AkdÄ empfehlen auch die Befristung einer Entscheidung auf zwei Jahre, um im Hinblick auf unerwünschte Nebenwirkungen noch zusätzliche Daten generieren zu können und eine längerfristige und validere Aussagesicherheit zu gewinnen, um dann noch einmal über die Frage nachdenken zu können: Haben wir es mit einem Anhaltspunkt zu tun, oder kann man es dann möglicherweise höher bewerten? Oder habe ich die AkdÄ da falsch verstanden?

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Nein. Ich glaube, eine Befristung ist aus verschiedenen Gründen absolut notwendig – wir haben das ja zum Teil auch ausgeführt –: Wir würden gerne die finalen Daten sehen wie auch die Auswertungen, die Sie offensichtlich noch zu den Nebenwirkungen vorlegen, sowie natürlich die Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Wir alle wissen, dass die gesundheitsbezogene Lebensqualität multidimensional ist und nur wenige dieser Dimensionen wirklich Patientensymptome widerspiegeln. Da muss man sich wirklich die Daten noch einmal gründlich anschauen.

Ein ganz wesentlicher Aspekt: Wir alle freuen uns sehr über die zusätzlichen Therapieoptionen in dieser Situation des metastasierten kastrationsresistenten Prostatakarzinoms, aber wir sind in einer Situation des Umbruchs. Wir wissen derzeit nicht, welches die geeignete Chemotherapie in dieser Situation ist; dazu laufen Studien; Sie kennen die. Wir wissen nicht, was die geeignete Hormontherapie ist. Es gibt weitere Konkurrenten auf dem Markt, deren Studien laufen. Ich glaube, in dieser Situation, auch unter dem Aspekt der Versorgungsqualität unserer Patienten, ist es geradezu unverzichtbar, dass man in zwei Jahren eine erneute Nutzenbewertung mit den dann vorliegenden Daten vornimmt, möglicherweise auch mit Daten von Konkurrenten, die bis dahin dann entsprechende Studien vorge-

legt haben. Die Prognosen, welcher denn nun der beste Androgenblocker sein wird, sind ja im internationalen Sprachraum durchaus unterschiedlich.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Erhardt, bitte schön.

Frau Erhardt (Janssen-Cilag): Ich darf ganz kurz auf die EMA zurückkommen. In der Tat: Die EMA hat den Endpunkt „Time to Opiate Use“ als sehr validen und sehr hohen Endpunkt eingeschätzt, auch in Kombination mit allen anderen Endpunkten. Sie hat das Gesamtüberleben im Zusammenhang mit dem progressionsfreien Überleben, aber auch in der Konsistenz und der Robustheit der Daten der anderen Endpunkte wie „Zeit bis Opiate“, „Zeit bis Chemotherapie“ und „Lebensqualität“ zusammengefasst und somit auch ihren Entschluss gefasst, Abirateronacetat in der Indikation auf Basis der Daten, die momentan vorliegen, zuzulassen, einfach weil sie an die Daten glaubt und weil die Daten so robust sind.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herr Ludwig.

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Entschuldigen Sie bitte, darauf muss ich einfach antworten. Es hat sich bei der Zulassung onkologischer Wirkstoffe durch die EMA in den letzten 15 Jahren herausgestellt, dass sich nicht alle Daten, an die die EMA glaubt, später im klinischen Alltag als valide erwiesen haben.

Zweitens. Ich weiß nicht, ob Sie die neue Guidance zur Untersuchung von tumorösen Wirkstoffen kennen. Da taucht der Endpunkt „Beginn einer Opiattherapie“, den Sie eben genannt haben, unter den PROs, Patient-reported Outcomes, nicht auf – ich finde, mit gutem Grund, weil es für mich kein wirklich valider Endpunkt ist. Es wird vielmehr betont, dass es extrem wichtig ist, die PROs gründlich anhand verschiedener validierter Skalen zu untersuchen. Da ist gerade „Beginn der Opiattherapie“, glaube ich, kein ganz valider Endpunkt. Von daher ist die Einschätzung durch die EMA, was bei einem einzelnen Wirkstoff valide ist und was nicht, für mich nicht das, was in der Bibel steht. Seien Sie mir nicht böse.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ich ergänze der guten Ordnung halber, dass selbst das, was in der Bibel steht, gewissen Wandlungen unterworfen ist, Herr Ludwig, nur damit hier jetzt nicht ein neues Postulat der evidenzbasierten Wissenschaftlichkeit aufgestellt wird. Aber Sie haben recht mit dem, was Sie sagen. – Ich frage: Gibt es weitere Wortmeldungen? – Ja, bitte schön.

Frau Dr. Brookman-May (Janssen-Cilag): Ein kurzer Punkt dazu, Herr Ludwig. Zum einen: Die Patient-reported Outcomes haben wir mithilfe des BPI und auch mithilfe des FACT-P erfasst. Das sind die eigentlichen Patient-reported Outcomes, die wir erfasst haben. „Time to Opiate Use“ mag natürlich auch von Patienten berichtet werden, aber es ist per definitionem kein eigentlicher Patient-reported Outcome-Parameter, es ist einfach einer unserer sekundären Endpunkte. Natürlich stimme ich auch zu, dass die Objektivität hinsichtlich des Beginns der Opiattherapie infrage gestellt werden kann. Ich denke, da gibt es individuelle Unterschiede, auch was die Verordnung einzelner Ärzte angeht. Dennoch halten wir uns in der Regel an das WHO-Stufenschema und werden zumindest einem Patienten keine Opiattherapie verweigern, der diese braucht und mit NSAR nicht mehr auf seine Schmerzen hin einzustellen ist. Insofern sehen wir da kein großes Verzerrungspotenzial und haben übrigens multivariat keinen Einfluss durch Zentren, Studienärzte oder einzelne Länder gefunden.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Vielleicht kann ich da noch ergänzen; Sie haben gerade auf den BPI, die Zeit bis zur Schmerzprogression, hingewiesen. Das wäre auch ein Endpunkt, den wir lieber verwendet hätten. Da gebe ich Ihnen vollkommen recht, Herr Ludwig. Auch hätten wir natürlich lieber die direkte Beschreibung des Schmerzes durch den Patienten verwendet als den Punkt „Zeit bis zur Opiattherapie“. Das war aus unserer Sicht nicht möglich, weil dieser Endpunkt potenziell dadurch verzerrt war, dass er bei einer zweiten Visite bestätigt werden musste und nicht abgedeckt war, dass in dieser Zeit die Analgetika-Dosis erhöht werden konnte. Das hat sich für uns so im Dossier dargestellt. Gleichzeitig haben wir aber auch versucht – darauf hat Herr Wörmann schon hingewiesen –, in dieser Situation Morbidität abzubilden. Deshalb dann dieser Rückgriff auf die Zeit bis zur Opiattherapie.

Frau Erhardt (Janssen-Cilag): Hinsichtlich der Anmerkung, die Sie gemacht haben, dass der Analgetika-Verbrauch innerhalb des BPI zwischen den Visiten hätte ansteigen können, möchte ich gerne darauf verweisen, dass der BPI diese Frage abdeckt. Das heißt, wenn es zu einem Anstieg der Analgetika gekommen ist, kommt es auch automatisch zu einem Anstieg des BPI. Das heißt, das ist damit abgedeckt, und das wird nicht irgendwo verdeckt.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Wieseler, bitte.

Frau Dr. Wieseler: Es mag sein, dass Sie das gemessen haben. Aus unserer Sicht war das aber in Ihrem Response-Kriterium nicht enthalten. Das Response-Kriterium hieß: Verschlechterung des Schmerzes und gleichzeitig keine Verringerung der analgetischen Medikation. In der Response war nicht drin, dass es auch nicht zum Anstieg kommen durfte.

Frau Erhardt (Janssen-Cilag): Es ist richtig; das Response-Kriterium bezieht sich auf die eine Frage des BPI. Es wurde aber immer der gesamte BPI erfasst. Das heißt, der Patient hat nicht nur eine Frage ausgefüllt, sondern den gesamten BPI. Der BPI deckt das mit diesen zwei Fragen, den Analgetika-Verbrauch beinhaltend, ab. Das heißt, sollte es in dieser Frage zu einem Anstieg gekommen sein, ist es automatisch zu einem Anstieg des Schmerzwertes gekommen.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Wieseler noch einmal.

Frau Dr. Wieseler: Was uns aufgefallen ist, ist, dass Sie die Response hier anders definiert haben als in der ersten Studie, wo Sie das extra abgeprüft haben. Das müssten wir uns jetzt noch einmal anschauen. Unser Verständnis war, dass allein die Veränderung des Schmerzes, unabhängig davon, ob der Patient gegebenenfalls zusätzlich eine Änderung in der analgetischen Medikation hatte, zu einer Response geführt hätte.

Frau Erhardt (Janssen-Cilag): Dem war nicht so. Es wurde wirklich erfasst, ob ein Analgetika-Verbrauch stattgefunden hat.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Wieseler erneut.

Frau Dr. Wieseler: Es geht nicht primär darum, ob das erfasst wurde, sondern darum, was in die Definition eines Responders eingegangen ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay. Lassen wir das so stehen. – Frau Grell.

Frau Dr. Grell: Ich habe noch eine generelle Frage zur Methodik der Auswertung der Nebenwirkungen. Wir haben ja hier große Differenzen, zum Beispiel wie die Nebenwirkungen im EPAR ausgewer-

tet würden, und das Problem: Was mache ich beim Cross-over, wo ich natürlich auch Nebenwirkungen durch die Folgetherapie habe? Wie gehe ich mit unterschiedlichen Zeitverläufen um? – Dazu gibt es von den verschiedenen Unternehmen unterschiedliche Vorschläge. Auch das IQWiG diskutiert unterschiedliche Vorschläge. Darf ich als Erstes fragen: Hat sich die AkdÄ eventuell noch einmal Gedanken darüber gemacht?

Herr Prof. Dr. Ludwig (AkdÄ): Ich bin entsprechende Fragen von Frau Grell gewohnt. – Das ist natürlich ein sehr schwieriges Problem. Sie haben wichtige Punkte angesprochen. Sie fragen ja, glaube ich, jetzt nicht konkret zum Fall Abirateron, sondern generell, wie man so etwas bewertet. Dazu müssten wir natürlich in der Lage sein, uns mehr als nur eine Publikation anzuschauen; wir müssten dann auch in klinische Studienberichte usw. schauen. Das überschreitet, glaube ich, unsere Kapazität. In diesem Fall handelt es sich eher um eine methodische Frage, die ich gerne an Frau Wieseler weitergeben möchte; sie freut sich schon.

Ich halte das für extrem schwierig. Wir wissen gerade aus den onkologischen Studien der letzten zehn Jahren, dass viele der unerwünschten Wirkungen, die uns später als Kliniker im Alltag begegnet sind, in diesen Studien erstaunlich selten aufgetreten sind oder gar nicht berichtet wurden. Auch wenn wir es mit repräsentativen Patienten zu tun haben, können die Komorbiditäten – bei Abirateron werden es Patienten sein, die Herz-Kreislauf-Erkrankungen haben, die möglicherweise unter diuretischer Therapie stehen, die dann zusätzlich die mineralokortikoiden Nebenwirkungen voll abbekommen – nicht wirklich in einer Zulassungsstudie erfasst werden. Deswegen auch die Forderung, post Zulassung gerade auch zur Sicherheit verstärkt nachzusehen. Ich muss sagen, dass ich im Augenblick überfragt bin, was im EPAR an Risk-Management-Plänen vorgelegt wurde. Aber ich bin sicher, dass natürlich gewisse Auflagen erfüllt werden müssen.

Frau Dr. Brookman-May (Janssen-Cilag): Eine kurze Anmerkung dazu: Wir haben natürlich auch unsere Periodic Safety Update Reports. Abirateronacetat ist ja schon zugelassen in einer anderen Indikation bzw. zugelassen gewesen vor der neuen Indikation. Da gibt es keine Sicherheitsbedenken, auch nicht in der Häufigkeit von Nebenwirkungen oder neuen Nebenwirkungen, die wir in den klinischen Studien vielleicht nicht gesehen hätten. Trotzdem muss uns einfach klar sein, dass wir uns im Zeitpunkt der frühen Nutzenbewertung befinden und da eben erst die Daten aus den Studien zu beurteilen sind.

Vielleicht noch ein Punkt zu den Adverse Events, die aufgetreten sind. Sie haben die mineralokortikoiden Nebenwirkungen angesprochen. Wir sehen natürlich ein paar Nebenwirkungen. Deswegen haben wir die Analysen nachgeliefert, auch in Anpassung an die Expositionsdauer; dadurch relativiert sich das dann. Wir können im Moment nur die Daten aus unseren Studien liefern. Aber ich denke, damit bestätigen wir dennoch sehr gut, dass Abirateronacetat eine sehr gut verträgliche Substanz ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Wieseler, Sie hatten sich noch gemeldet.

Frau Dr. Wieseler: Vielleicht noch einmal eine generelle Anmerkung. Das Problem der unterschiedlichen Beobachtungsdauer sehen wir generell in onkologischen Studien. Gegebenenfalls müsste man diskutieren, ob man das, wie man es bei dem Gesamtüberleben macht, nämlich dass man nach einem Switch der Therapie weiter beobachtet, nicht auch für die anderen Endpunkte durchführen sollte; denn sowohl bei der Lebensqualität als auch bei den unerwünschten Ereignissen endet die Erhebung mit der Progression. Das ist gegebenenfalls nur bedingt sinnvoll. Man könnte die unerwünschten Ereignisse, insbesondere aber auch die Lebensqualität weiter beobachten – so wie das Gesamtüberleben –, um die Therapiestrategie als Ganze zu bewerten. – Selbst hier in der Studie haben wir die Le-

bensqualität bis zum Progress. Das ist gar nicht primär unser Interesse. Wir wollen eigentlich die Lebensqualität, die sich bis zum Ende des Lebens für den Patienten ergibt, erfassen. Aber, wie gesagt, das ist kein Problem, das Sie allein in Ihrer Studie haben, sondern das wird generell in den Studien so durchgeführt. Ich denke, wir sollten gemeinsam darüber diskutieren, ob da nicht andere Ansätze sinnvoller sind.

Herr Hecken (Vorsitzender): Dazu Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Wörmann (DGHO): Ich habe zwei Punkte. – Der erste Punkt: Ich glaube, wir können das konkret machen. Wir sehen ziemlich viele Patienten mit Abirateron in der metastasierten Situation. Die Nebenwirkungen sind in der späten Therapie nicht anders als in der frühen. Da geht es um Hypokaliämie, um Ödeme und Herzinsuffizienz, und das bei Patienten, die 15 Jahre älter sind als die Studienpopulation. Insofern macht es, glaube ich, Sinn, sich zu fokussieren. Das kann man auch überwachen, wenn man ein Langzeit-Follow-up macht.

Das Zweite ist, anschließend an Herrn Ludwig: Hier geht es um Sequenztherapien. Deswegen war auch die Frage nach dem Cross-over so wichtig. Es geht auch um frühe gegen späte Therapie mit Abirateron. Insofern passt es auch gut ins Bild, das sequenziell zu analysieren.

Herr Hecken (Vorsitzender): Ja, herzlichen Dank. – Herr Dintsios, bitte.

Herr Dr. Dintsios (vfa): Ich habe die Ausführungen von Frau Wieseler verfolgt. Sie hat von den Therapiestrategien als solchen gesprochen und der Notwendigkeit der Weiterverfolgung, cross-over-spezifisch, analog zum Overall Survival, auch für die beiden Endpunkte „unerwünschte Ereignisse“ und „Lebensqualität“. Nur, die Frage, die sich mir sofort stellt, ist: Bewerten wir im Rahmen der frühen Nutzenbewertung Therapiestrategien, oder bewerten wir Arzneimittel? Wenn wir Therapiestrategien bewerten, sind wir anders unterwegs. Dann stellt sich die Frage, ob man das überhaupt zu diesem Zeitpunkt bewerten kann; denn die Evidenz aus der frühen Nutzenbewertung basiert auf den Zulassungsstudien. Wie das dann in der Realität angewendet wird, kann in ein, zwei, drei Jahren durchaus ganz anders aussehen. Wir sind nicht in der Statik; in der Klinik läuft alles dynamisch. Deswegen die Frage zurück: Wie glaubt man das operationalisieren zu können?

Herr Hecken (Vorsitzender): Frau Wieseler.

Frau Dr. Wieseler: Operationalisieren ließe sich das leicht: Man beobachtet einfach weiter und dokumentiert weiter. – Primär war jetzt der Vorschlag, den wir hier auch diskutiert haben, zu sagen, welche Informationen der Patient und der Arzt für die Therapieentscheidung brauchen. Wie sich das Ganze in das SGB V einbinden lässt, wäre zu diskutieren.

Herr Hecken (Vorsitzender): Damit Sie nicht in Sorge verfallen, Herr Dintsios: Wir bewerten hier den konkreten Wirkstoff in der jeweiligen Situation vor dem Hintergrund der jeweils gegebenen Studienlage. Das, was Frau Wieseler adressiert hatte und was Herr Wörmann schon in diversen Publikationen adressiert hatte, nämlich losgelöst von der Einzelfallbewertung zu schauen, wie sich die Lebensqualität in ihrer Gänze entwickelt, ist etwas, was sicherlich für die Versorgungsforschung und die Förderung des Patientenwohls von höchstem Nutzen wäre, aber eine einzelne Nutzenbewertung überfrachten würde. Insofern kann ich Ihnen die Angst oder vielleicht auch die Hoffnung nehmen – ich weiß jetzt nicht, was Sie zu der Frage bewogen hat –: Wir werden genau das tun, was in § 35a steht, und das Arzneimittel in der konkret gegebenen Situation bewerten.

Gibt es weitere Fragen oder Anmerkungen? – Bitte schön.

Frau Dr. Brookman-May (Janssen-Cilag): Noch eine kurze Anmerkung zur Erfassung der Adverse Events: Sie wurden bis drei Monate nach Therapieende weiter erfasst. Das stellt natürlich das generelle Problem nicht infrage, dass man vielleicht überlegen sollte, einen weitläufigeren Endpunkt in anderen Studien einzuplanen. Aber es wurde drei Monate länger erfasst.

Herr Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann sehe ich keine Fragen der Bänke mehr. Ich frage die Patientenvertretung: Haben Sie noch irgendwelche Fragen? – Dann frage ich die Stellungnehmer und die Anwesenden, die sich heute noch nicht zu Wort gemeldet haben – medac, Sanofi; der vfa hat ja gerade einen Beitrag geleistet –: Möchten Sie noch etwas einbringen? – Das ist nicht der Fall.

Dann frage ich Janssen: Möchten Sie noch einmal abschließend bewerten, was wir hier diskutiert haben? Ich nehme zur Kenntnis, dass Sie bezogen auf die Lebensqualität jetzt eine ergänzende Analyse einreichen, dass wir noch einmal eine Klärung herbeiführen bezogen auf die Größe der Zielpopulation, wo es diese Ungenauigkeit bzw. die begriffliche Unschärfe in der Publikation gab, und dass wir uns noch einmal im Lichte der Stellungnahmen mit der Frage beschäftigen, ob wir es hier, wie Sie sagen, mit einem Beleg oder einem Hinweis oder dann eben herabgestuft möglicherweise mit einem Anhaltspunkt zu tun haben. Ob eine Herabstufung von Beleg oder Hinweis vorgenommen wird, hängt natürlich mit den Daten zusammen, die Sie jetzt möglicherweise auch noch zu den Nebenwirkungen vorlegen. – Gibt es noch irgendetwas, was Sie adressieren möchten?

Herr Dr. Fleischmann (Janssen-Cilag): Ich möchte abschließend nur noch einmal kurz darauf hinweisen, dass wir die Daten zu den Nebenwirkungen, die Sie gerade angesprochen hatten, die ja ausschlaggebend waren für einen Anhaltspunkt, insbesondere zu den spezifischen Nebenwirkungen, die das IQWiG in seinem Bericht angeführt hat, mit der Stellungnahme eingereicht haben. Aus unserer Sicht ist damit in der Situation der frühen Nutzenbewertung die entsprechende Sicherheit hergestellt. Damit ist unseres Erachtens mindestens ein Hinweis zu vergeben. Die Unterlagen, die ich vorhin angesprochen habe, werde ich Ihnen noch übergeben. Ansonsten möchten wir noch einmal auf das konsistente Gesamtbild hinweisen, das in den Daten zu sehen ist. Aus unserer Sicht handelt es sich hier um einen beträchtlichen Zusatznutzen, für den mindestens die Klassifikation „Hinweis“ zu vergeben ist.

Herr Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Ich glaube, dann können wir diese mündliche Anhörung abschließen. Danke, dass Sie gekommen sind und sich so rege an der Diskussion beteiligt haben. Wir werden das zu wägen haben und uns die im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Unterlagen noch gründlich anschauen müssen, bevor wir am Ende hier im G-BA zu einer Bewertung kommen.

Ich schließe damit diese Anhörung. Herzlichen Dank, dass Sie da waren, und einen hoffentlich noch vergnüglichen Rest des Tages.

Schluss der Anhörung: 15.43 Uhr